

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA

Departamento de Ciencias de la Salud

upna

Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

**VALORES DE REFERENCIA DE LA FUNCIÓN
TIROIDEA, ESPECÍFICOS PARA CADA TRIMESTRE,
EN MUJERES GESTANTES DE NAVARRA.**

Tesis doctoral

María Dolores Ollero García-Agulló

Pamplona, 2019

upna

Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

La tesis doctoral titulada “VALORES DE REFERENCIA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA, ESPECÍFICOS PARA CADA TRIMESTRE, EN MUJERES GESTANTES DE NAVARRA” corresponde a un compendio de trabajos previamente publicados o aceptados para su publicación. A continuación se detalla la referencia completa de la revista y el DOI de cada uno de ellos.

1. Thyroid function reference values in healthy iodine-sufficient pregnant women and influence of thyroid nodules on thyroid-stimulating hormone and free thyroxine values

Autores: M Dolores Ollero, Marta Toni, J Javier Pineda, J Pablo Martínez, Mercedes Espada, Emma Anda.

Revista: Thyroid. ISSN: 1050-7256 | Online ISSN: 1557-9077

Thyroid. 2019; 29: 421-429. doi: 10.1089/thy.2018.0324.

PMID: 30693851

2. Optimización del seguimiento de gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune.

Autores: Ollero MD, Pineda J, Martínez de Esteban JP, Toni M, Espada M, Anda E.

Revista: Endocrinología, Diabetes y Nutrición. ISSN: 2530-0164

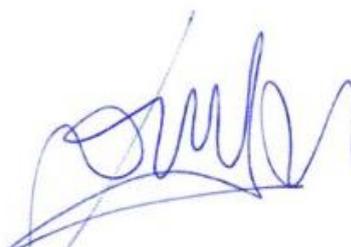
Endocrinol Diabetes Nutr. 2018 Nov 16. doi: 10.1016/j.endinu.2018.08.011.

PMID: 30455046

Dña. EMMA ANDA APIÑANIZ, Jefa de Sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición
del Complejo Hospitalario de Navarra

Como directora de la tesis doctoral de María Dolores Ollero García-Agulló, autorizo a
presentar la tesis doctoral “VALORES DE REFERENCIA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA,
ESPECÍFICOS PARA CADA TRIMESTRE, EN MUJERES GESTANTES DE NAVARRA”
mediante la modalidad de compendio de artículos.

Pamplona a 12 de febrero de 2019

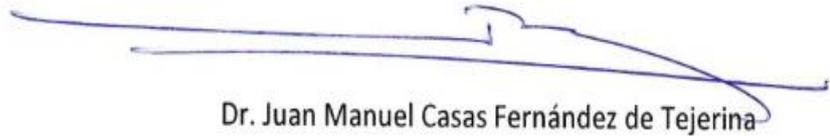


Dra. Emma Anda Apiñániz

D. JUAN MANUEL CASAS FERNÁNDEZ DE TEJERINA, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Navarra y Profesor de la Universidad Pública de Navarra

Como director de la tesis doctoral de María Dolores Ollero García-Agulló, autorizo a presentar la tesis doctoral "VALORES DE REFERENCIA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA, ESPECÍFICOS PARA CADA TRIMESTRE, EN MUJERES GESTANTES DE NAVARRA" mediante la modalidad de compendio de artículos.

Pamplona a 12 de febrero de 2019



Dr. Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han contribuido directa e indirectamente en la realización de esta tesis doctoral. A todas ellas, mi agradecimiento más sincero.

En primer lugar, agradezco a mis directores de tesis su ayuda y su disponibilidad en la consecución de este trabajo.

Al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Complejo Hospitalario de Navarra y a las matronas de los Centros de Atención a la Mujer de Andraize y Buxtintxuri, por su colaboración. A la Fundación Navarra Biomed por su apoyo en la metodología y el análisis estadístico. A todas las gestantes del estudio, por su ilusión desinteresada en formar parte de este proyecto.

A mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario de Navarra, por su empeño en el trabajo bien hecho a pesar de las dificultades. A la Dra. Emma Anda, por su visión clínica, su espíritu constructivo, y por todo el tiempo dedicado a este trabajo. A los doctores Juan Pablo Martínez, Javier Pineda y Marta Toni por su implicación directa y su inestimable ayuda.

A mis padres, por confiar en mí, por transmitirme con su ejemplo la importancia del esfuerzo, y otras tantas cosas. A mis hermanos, por todos los momentos que hemos compartido juntos, y los que vendrán.

A Rafa, por su apoyo incondicional y por estar siempre a mi lado. Y a mis hijos, María, Javier y Rafa, por mostrarnos cada día lo verdaderamente importante.

RESUMEN

INTRODUCCION

La evaluación de la función tiroidea durante el embarazo requiere de intervalos de referencia específicos, estratificados por trimestre, para cada población y para cada método analítico. Diversos factores pueden influir en los valores de tirotrópina (TSH) y tiroxina libre (T4l) en la gestación. Se considera que las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune tienen mayor riesgo de hipotiroidismo gestacional por lo que se recomienda monitorizar la función tiroidea durante el embarazo.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fue establecer los valores de referencia de la función tiroidea (TSH y T4l) en los tres trimestres del embarazo en mujeres gestantes de nuestra población. Otros objetivos fueron analizar la influencia del estado de yodación, la autoinmunidad tiroidea y los nódulos tiroideos en los valores de TSH y T4l, y determinar el riesgo de hipotiroidismo en gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune y TSH <2,5 mUI/L al inicio del embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo longitudinal realizado en 400 mujeres gestantes sin antecedentes de patología tiroidea y sin tratamiento farmacológico con influencia en la función tiroidea. Se determinaron las concentraciones de TSH, T4l, anticuerpos antiperoxidasa y anti-tiroglobulina en cada trimestre del embarazo mediante técnicas de inmunoensayo. En el primer trimestre se analizó la concentración de yodo urinario (UIC) en una muestra simple de orina, y se realizó una ecografía tiroidea. Para establecer los valores de referencia de TSH y T4l se excluyeron las mujeres con gestaciones múltiples, autoinmunidad tiroidea positiva, valores de TSH >5 o <0,1 mUI/L y T4l por encima del límite de referencia de la población general en el primer trimestre, y las gestantes con nódulos tiroideos clínicamente significativos (nódulos ≥ 1 cm y/o múltiples nódulos). Para determinar el riesgo de hipotiroidismo en la enfermedad tiroidea autoinmune, se seleccionó de la población del estudio a las gestantes con TSH <2,5 mUI/L en el primer trimestre. Se comparó la evolución de la

función tiroidea y la aparición de hipotiroidismo gestacional (definido como TSH >4 mUI/L), entre las mujeres con autoinmunidad positiva y autoinmunidad negativa.

RESULTADOS

Los intervalos de referencia de la TSH en el primer, segundo y tercer trimestre fueron 0,13-4,16, 0,31-3,73 y 0,58-4,36 mUI/L respectivamente, y de la T4I 0,85-1,24, 0,82-1,20 y 0,67-1,06 ng/dL respectivamente. La UIC fue 242,0 mcg/L (138,5-415,5 mcg/L), consistente con población yodosuficiente. No hubo diferencias en la función tiroidea entre las gestantes con yoduria adecuada y aquellas con UIC insuficiente o excesiva. La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva fue 18,8% (IC 95%: 15,1-23,0%). Las mujeres con autoinmunidad positiva tuvieron valores de TSH en el primer trimestre superiores a los de las gestantes con autoinmunidad negativa [1,81 (0,81-2,31) vs. 1,29 (0,86-1,98) mUI/L, P=0,010]. La prevalencia de nódulos tiroideos detectados mediante ecografía fue 28,8% (IC 95%: 24,4-33,5%), y el 6,0% (IC 95%: 3,7-8,3%) de las participantes tenían nódulos clínicamente significativos. Las gestantes con nódulos tiroideos tuvieron valores inferiores de TSH durante todo el embarazo [1,14 (0,53-1,75) vs. 1,48 (0,94-2,19) mUI/L, P<0,001; 1,22 (0,66-1,77) vs. 1,45 (1,04-2,05) mUI/L, P=0,001; 1,74 (1,08-2,36) vs. 1,93 (1,37-2,58) mUI/L, P=0,041, en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente] y valores superiores de T4I en el primer trimestre (1,08±0,14 vs. 1,03±0,12 ng/dL, P<0,001) comparadas con las mujeres sin nódulos. En las gestantes con TSH <2,5 mUI/L al inicio del embarazo (n=300), la evolución de la función tiroidea fue similar entre el grupo con autoinmunidad positiva y el grupo con autoinmunidad negativa. La aparición de hipotiroidismo gestacional fue 1,9% y 2% respectivamente.

CONCLUSIONES

El disponer de valores de referencia de TSH y T4I en gestantes de nuestra población nos permitirá diagnosticar de forma apropiada la disfunción tiroidea en el embarazo. El estado de yodación es adecuado en las gestantes de nuestro medio. La prevalencia de nódulos tiroideos es elevada, y se asocia a valores inferiores de TSH durante la gestación. Las mujeres con TSH <2,5 mUI/L al inicio del embarazo tienen un riesgo

mínimo de desarrollar hipotiroidismo gestacional, independientemente de la presencia de autoinmunidad tiroidea.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Disfunción tiroidea y embarazo	2
1.2. Cambios en la fisiología tiroidea materna durante la gestación	3
1.3. Evaluación de la función tiroidea en el embarazo	5
1.3.1. Evaluación de la TSH en el embarazo	6
1.3.2. Evaluación de la T4l en el embarazo	7
1.4. Estudios de valores de referencia de la función tiroidea en gestantes	9
1.5. Factores con influencia en la función tiroidea	12
1.5.1 Factores dependientes de la población estudiada	13
a) Estado de yodación	13
b) Autoinmunidad tiroidea	15
c) Etnia	17
d) Índice de masa corporal	17
e) Tabaco	18
1.5.2. Factores relativos a la propia gestación	18
a) Edad gestacional	18
b) Gestación múltiple	19
1.5.3. Factores atribuibles al método analítico	20
1.6. Nódulos tiroideos y embarazo	21
2. JUSTIFICACIÓN	23
3. OBJETIVOS	27
3.1. Objetivo principal	28

3.2. Objetivos específicos	28
4. METODOLOGÍA	30
4.1. Diseño y ámbito del estudio	31
4.2. Población y periodo del estudio	31
4.3. Criterios de inclusión	32
4.4. Variables clínicas estudiadas	32
4.5. Determinaciones analíticas	34
4.6. Estudio ecográfico del tiroides	35
4.7 Protocolo del estudio	36
4.8. Selección de la población de referencia	37
4.9. Análisis estadístico	38
5. PUBLICACIONES	39
5.1. Thyroid function reference values in healthy iodine-sufficient pregnant women and influence of thyroid nodules on thyroid-stimulating hormone and free thyroxine values.	40
5.1.1. Hipótesis	40
5.1.2. Objetivos	40
5.1.3. Artículo	40
5.2. Optimización del seguimiento de gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune.	67
5.2.1. Hipótesis	67
5.2.2. Objetivos	67
5.2.3. Artículo	67
6. DISCUSION	83

6.1. Thyroid function reference values in healthy iodine-sufficient pregnant women and influence of thyroid nodules on thyroid-stimulating hormone and free thyroxine values	84
6.2. Optimización del seguimiento de gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune	90
7. CONCLUSIONES	94
8. BIBLIOGRAFÍA	97
9. ANEXO	107
9.1. Copias de las cartas de aceptación de las publicaciones	108
9.2. Factor de impacto de las revistas y áreas temáticas correspondientes a las publicaciones que se recogen en la tesis	110

ABREVIATURAS

Anticuerpos Anti-Tg: anticuerpos anti tiroglobulina

ATA: Asociación Americana de Tiroides

CAM: Centro de Atención a la Mujer

CHN: Complejo Hospitalario de Navarra

hCG: Hormona gonadotropina coriónica humana

IFCC: Federación Internacional de Química Clínica

IMC: Índice de masa corporal

MoM: Múltiplos de la mediana

NACB: National Academy of Clinical Biochemistry

OMS: Organización mundial de la Salud

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

TBG: Proteína transportadora de tiroxina

TPO: anticuerpos anti peroxidasa tiroidea

TSH: Hormona estimuladora del tiroides o tirotropina

T3: Triyodotironina

T4: Tiroxina

T4l: Tiroxina libre

T4T: Tiroxina total

UIC: Concentración urinaria de yodo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DISFUNCION TIROIDEA Y EMBARAZO

Durante la gestación, las hormonas tiroideas maternas juegan un papel esencial en el desarrollo del feto y de la placenta, fundamentalmente en la primera mitad del embarazo. La producción de hormonas tiroideas por parte del tiroides fetal se inicia al final del primer trimestre, y hasta este momento depende del aporte de las hormonas de la madre. Por tanto, la normofunción tiroidea materna es crucial en el desarrollo fetal temprano, en particular en el desarrollo del sistema nervioso central (1, 2).

La disfunción tiroidea gestacional es frecuente y se asocia a diversas complicaciones maternas y fetales como aborto, parto pretérmino, preeclampsia y disminución del coeficiente intelectual infantil (3, 4, 5, 6). La prevalencia de hipotiroidismo franco en gestantes se sitúa entre el 0,2 y el 0,9% en los distintos estudios, y la de hipotiroidismo subclínico entre el 2 y el 15% (2, 5). La gran variabilidad en los datos de prevalencia del hipotiroidismo se debe principalmente a diferencias en los criterios diagnósticos, al estado de yodación y a la edad gestacional en que se determinan las hormonas tiroideas. En un metanálisis reciente, las prevalencias de hipotiroidismo clínico y subclínico fueron 0,5% y 3,7% respectivamente (7). Estos datos son probablemente, los que mejor reflejan la verdadera prevalencia de hipotiroidismo en el embarazo, ya que provienen de estudios que emplearon criterios diagnósticos basados en valores de referencia propios, y específicos para cada trimestre de embarazo. El hipertiroidismo, tanto clínico como subclínico es menos frecuente, y aparece en el 0,2-3% de las embarazadas (2). La prevalencia de autoinmunidad tiroidea

positiva en gestantes se sitúa entre el 5 y el 18% (8), y también se ha relacionado con complicaciones en el embarazo, fundamentalmente aborto y parto pretérmino (9, 10).

El diagnóstico de la patología tiroidea gestacional se basa en la medida de los parámetros bioquímicos de laboratorio, fundamentalmente de la tirotropina (TSH) y la tiroxina libre (T4l). La detección precoz y un tratamiento eficaz, son de vital importancia a la hora de evitar la aparición de complicaciones materno-fetales, especialmente en la disfunción tiroidea clínica. La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), recomiendan el cribado universal de la función tiroidea en el primer trimestre de embarazo, mediante la determinación de TSH (11). Para evaluar correctamente la función tiroidea en el embarazo deben tenerse en cuenta los cambios fisiológicos que se producen en la gestación.

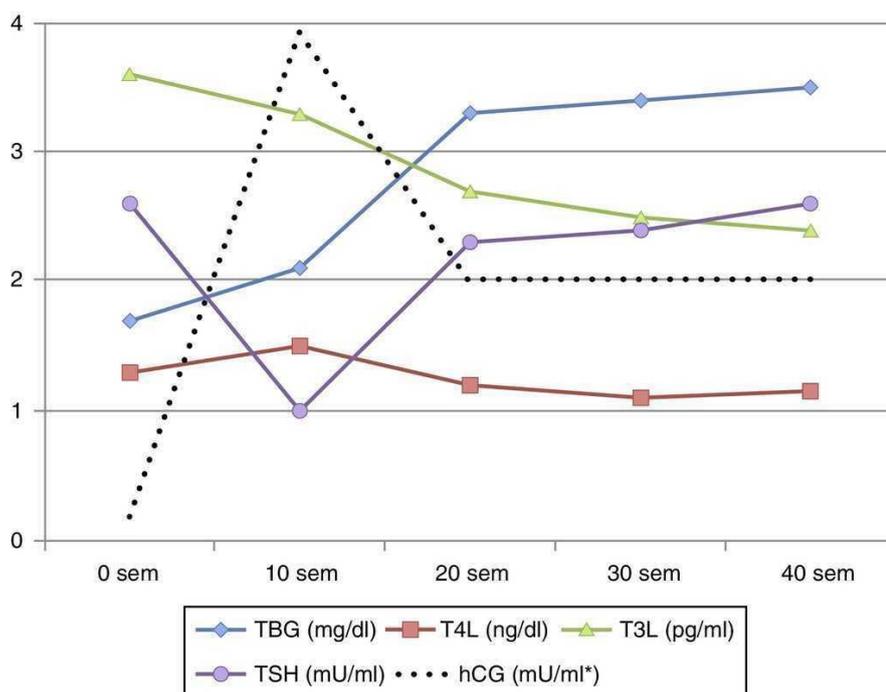
1.2. CAMBIOS EN LA FISIOLÓGÍA TIROIDEA MATERNA DURANTE LA GESTACION

El embarazo se asocia a importantes cambios en la fisiología tiroidea materna, por lo que el perfil hormonal tiroideo de la gestante es diferente al de la mujer no gestante, y cambia a medida que la gestación progresa (figura 1).

Durante el embarazo, el tiroides incrementa la síntesis de hormonas tiroideas hasta un 50% sobre los niveles preconcepcionales (12, 13). La secreción de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) aumenta durante el primer trimestre del embarazo, y en la mitad de la gestación alcanza un plateau que se mantiene hasta el

postparto inmediato. La hCG estimula directamente al receptor de TSH, aumentando la producción de hormona tiroidea y por ello, durante la gestación, los valores de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) se elevan. De forma concomitante, se reduce la concentración de TSH, por un mecanismo de retroalimentación negativa.

Fig 1. Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo



Reproducida con permiso de P Santiago et al. 2015 Semergen 41: 315-323 (14)

La TSH disminuye hasta un 60-80% durante el primer trimestre, situándose el nivel más bajo entre las semanas gestacionales 9 y 12, coincidiendo con el pico máximo de hCG (15, 16, 17, 18). Posteriormente, la TSH aumenta gradualmente en el segundo y tercer trimestre, aunque los valores se mantienen inferiores a los de la población no gestante hasta que finaliza el embarazo. En las gestaciones con concentraciones más elevadas de hCG, como ocurre en los embarazos múltiples, la

disminución de la TSH es más acusada. Hasta en un 5% de mujeres sanas, la cifra de TSH en el primer trimestre puede llegar a ser indetectable (2).

Por otro lado, la proteína transportadora de tiroxina (TBG) se eleva hasta el doble durante la gestación debido a que los estrógenos estimulan su síntesis, y se reduce su aclaramiento renal por cambios en su glucosilación. Este aumento de la TBG induce un incremento significativo de los valores de T4 y T3 totales durante la primera mitad de la gestación, y a partir de entonces se mantienen estables hasta el final del embarazo (12).

1.3. EVALUACION DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

La evaluación de la función tiroidea en gestantes se basa en la medida de los parámetros bioquímicos de laboratorio, fundamentalmente la TSH y la T4I. Conocer la fisiología tiroidea materna resulta fundamental para poder interpretar correctamente las pruebas de función tiroidea durante el embarazo, ya que los cambios que se producen dan lugar a nuevos valores de normalidad (19). El empleo de los rangos de referencia para población adulta no gestante tiene implicaciones importantes en el diagnóstico de la disfunción tiroidea en la gestación (20). Por este motivo, las principales sociedades científicas recomiendan establecer rangos específicos de TSH y T4I en los tres trimestres del embarazo, con la finalidad de clasificar de forma adecuada a las gestantes sanas y a aquellas que presentan disfunción tiroidea (2, 11, 21, 22).

1.3.1. Evaluación de la TSH en el embarazo

La determinación de la TSH es la primera prueba y la más sensible para el diagnóstico de la disfunción tiroidea, por lo que establecer su valor normal en gestantes es primordial. Durante los últimos años, las principales guías clínicas han recomendado que cada población establezca sus propios valores de referencia en el embarazo para evaluar la función tiroidea. En ausencia de éstos, proponían emplear como límites de referencia cifras de TSH entre 0,1 y 2,5 mUI/L en el primer trimestre, y entre 0,2 y 3 mUI/L en el segundo y tercer trimestre (21, 22, 23). Estos rangos se basaron en los resultados de 6 estudios de cohortes publicados entre los años 2001 y 2009 (20, 24, 25, 26, 27, 28).

Sin embargo, múltiples trabajos posteriores realizados en gestantes de distintos países cuestionaron la aplicabilidad generalizada de los puntos de corte propuestos (15, 16, 17, 29, 30, 31, 32). La mayoría de estos estudios mostraban rangos de referencia de TSH inferiores a los de la población no gestante, pero superiores a los recomendados por las guías clínicas. La mayor discrepancia afectaba predominantemente al límite superior de normalidad de la TSH, siendo el límite inferior más consistente entre los distintos estudios. En el 90% de los trabajos, los límites superiores de normalidad de la TSH estaban por encima de 2,5 mUI/L. Por tanto, la aplicación de este nivel de TSH en lugar de intervalos de referencia propios, conducía a un aumento de la prevalencia de la disfunción tiroidea gestacional (principalmente del hipotiroidismo subclínico), y a la indicación de tratamiento innecesario a mujeres que en realidad serían eutiroideas (33).

En el año 2017 la Asociación Americana de Tiroides (ATA) reconoce que el punto de corte de TSH de 2,5 mUI/L como límite superior de la normalidad no es aplicable a la mayoría de las poblaciones gestantes (2). Teniendo en cuenta los principales estudios realizados en todo el mundo, puede considerarse que el límite inferior de normalidad de la TSH disminuye aproximadamente 0,1-0,2 mUI/L, mientras que el límite superior desciende alrededor de 0,5-1 mUI/L con respecto al de la población no gestante. Dada la variabilidad de las concentraciones de TSH en las distintas poblaciones, la recomendación de establecer rangos de referencia locales se mantiene. En el caso de no disponer de ellos, se recomienda adoptar los de poblaciones similares. Si tampoco esto es posible, se establece como nuevo punto de corte superior un valor de TSH en el primer trimestre de 4 mUI/L en lugar de 2,5 mUI/L (2).

1.3.2. Evaluación de la T4I en el embarazo

Aunque la determinación de TSH es la primera prueba a realizar para evaluar la función tiroidea, en la mayoría de las situaciones es importante disponer además de un método fiable y preciso para estimar las concentraciones de T4I. En este sentido, las técnicas de inmunoensayo habitualmente empleadas para la determinación de la T4I, pueden verse interferidas en situaciones en las que se modifican las proteínas transportadoras, tal y como ocurre en la gestación. Estas técnicas, generalmente infraestiman los valores de T4I y presentan gran variabilidad entre ellas. Por este motivo, la interpretación de los valores de T4I medidos con las técnicas de inmunoensayo, requiere de rangos de referencia específicos para cada método analítico (2, 11, 21, 22). La determinación de T4I mediante cromatografía líquida/espectometría de masas solventaría los problemas de las técnicas de

inmunoensayo, pero este método es costoso, y no está disponible en la mayoría de los centros.

Para algunos autores la determinación de la T4 total (T4T) o el cálculo del índice de la T4I podrían ser superiores a la medición de la T4I mediante inmunoensayo en mujeres gestantes (34). Para interpretar correctamente los valores de la T4T durante el embarazo, hay que tener en cuenta el incremento fisiológico que se produce en la TBG (35). Se considera que a partir de la semana 16, el límite superior de la T4T es un 50% mayor que el valor de referencia de la población no gestante. Entre las semanas 7 y 16 de embarazo, el cálculo puede hacerse aumentando el límite superior de la normalidad de mujeres no gestantes, un 5% por cada semana de gestación. El índice de T4 libre se obtiene a partir del cociente $T4T/TBG$ y, al igual que la T4T, ha mostrado la esperada relación inversa con la TSH, por lo que también sería válido para estimar las concentraciones de T4I durante el embarazo (36). Sin embargo, hay que tener en cuenta que las mediciones de la T4T y la TBG están poco extendidas en nuestro medio, lo que a efectos prácticos supone una limitación importante.

En resumen, la evaluación de la función tiroidea en gestantes debe basarse principalmente en la determinación de TSH, empleando valores de referencia propios y en ausencia de estos, un punto de corte superior de 4 mUI/L. Con respecto a la T4I, si se determina mediante técnicas de inmunoensayo, deben establecerse intervalos propios de referencia. Como alternativa, puede determinarse la T4T teniendo en cuenta el incremento de la TBG, o el índice de T4I.

1.4. ESTUDIOS DE VALORES DE REFERENCIA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN GESTANTES

En los últimos años, diversos estudios han determinado los intervalos de referencia de la función tiroidea en el embarazo en distintas poblaciones, siendo los resultados variables. Estas variaciones pueden atribuirse principalmente al estado de yodación de las poblaciones estudiadas, a diferencias étnicas, y al empleo de diversos métodos analíticos (33, 37). Los trabajos son además heterogéneos en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión de las mujeres seleccionadas, y difieren también con respecto a la semana gestacional en la que se determinan las hormonas tiroideas. La mayoría de los datos provienen de estudios transversales y no de estudios longitudinales, que reflejarían de forma más realista los cambios de la función tiroidea en el embarazo (38).

Los estudios realizados en población gestante española también muestran resultados heterogéneos (Tabla 1). En el trabajo de Bocos-Terraz et al realizado en gestantes de Aragón, el percentil 97,5 de la TSH en el primer trimestre fue 2,63 mUI/L (27) pero en el resto de las poblaciones estudiadas, el límite superior de la TSH se sitúa entre 3,42 y 4,75 mUI/L (31, 39-48). La mayoría de los estudios son trasversales o retrospectivos y han empleado criterios de exclusión heterogéneos, por lo que las poblaciones no son equiparables entre sí. Todos ellos excluyen de la población de referencia a las gestantes con enfermedad tiroidea previa y a las que presentan autoinmunidad tiroidea positiva, exceptuando el trabajo de Rebagliato et al (48). Otros

criterios de exclusión utilizados han sido los antecedentes de enfermedad endocrina, el tabaquismo activo, tratamiento de fertilidad, la gestación múltiple o la presencia de bocio palpable. También las semanas gestacionales en las que se realizaron las determinaciones analíticas son diferentes, y oscilan entre la semana 6 y la 13. En las poblaciones en las que se determinó el estado de yodación, la mediana de yoduria fue adecuada únicamente en Cataluña, Oviedo, Cantabria y Guipúzcoa. Todos estos aspectos explican las diferencias en los intervalos de referencia establecidos, incluso entre estudios que han empleado el mismo método analítico.

Muy recientemente se ha publicado una revisión de los valores de referencia de la TSH y la T4I en el embarazo realizados en población española. Debido a las diferencias entre los distintos trabajos, no se ha podido establecer un rango de referencia unificado. No obstante, se concluye que en la mayoría de ellos, el percentil 97,5 de la TSH en el primer trimestre se encuentra alrededor de 4 mUI/L (49).

Tabla 1. Datos de los estudios de valores de referencia de función tiroidea en gestantes realizados en nuestro país.

Autor, año	Diseño	N	Semana gestacional	Yoduria (mcg/L)	Población	Método analítico	TSH (mUI/L)	
							P 2,5	P 97,5
Sastre-Marcos, 2015 (42)	Trasversal	335	<11 (n=261) 11-13 (n=335)	-----	Toledo	Abbott Architect	0,21 0,27	3,80 3,62
Vila, 2010 (31)	Trasversal	178	9	163	Cataluña	Advia Centaur Bayer	0,12	4,75
Bocos-Terraz, 2009 (27)	Trasversal	481	< 14	-----	Aragón	Abbott Architect	0,41	2,63
Santiago, 2011 (39)	Longitudinal	429 *	7-10	109,87	Jaén	Beckman	0,23 (P3)	4,18 (P97)
Lombardo, 2013 (41)	Retrospec	219	8-13	118 **	El Bierzo (León)	Advia Centaur XP	0,497	3,595
Díaz-Soto, 2014 (43)	Retrospec	1156	10	----	Valladolid	Cobas 6000 Roche	0,27	4,05
García-Guadiana, 2010 (40)	Trasversal	400	11-13	----	Cartagena	Cobas 6000/E-170 Roche	0,13	3,71
Aller-Granda, 2013 (44)	Trasversal	264	6-12	197 **	Oviedo	Roche	0,17	4,15
Ruiz Ochoa, 2017 (45)	Longitudinal	411	10-12	171,31	Cantabria	Abbott Architect	0,26	3,95
Álvarez- Ballano, 2017 (46)	Longitudinal	309	9-12	146	Zaragoza Huesca	Beckman Coulter Siemens Centaur	0,15 0,12	4,06 3,42
Ortega Carpio, 2018 (47)	Longitudinal	145	<11	----	Huelva	Cobas 8000 Roche	0,246	4,678
Rebagliato, 2010 (48)	Trasversal	550 106 252	8-12	131,5 171 97	Valencia Guipúzcoa Sabadell	Auto-Delfia	0,17 0,05 0,12	4,13 4,33 4,44

* Población total de gestantes incluidas en el estudio.

** Yoduria de la misma zona, no corresponde a la población del estudio.

La población de referencia para establecer los intervalos de normalidad de la función tiroidea debe seleccionarse cuidadosamente, para evitar incluir mujeres con enfermedad tiroidea o deficiencia de yodo (37). La National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) recomienda incluir al menos 120 sujetos sanos con autoinmunidad tiroidea negativa, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad tiroidea, y sin bocio visible o palpable (50). La ATA recomienda seleccionar una población gestante sana sin patología tiroidea conocida, con una ingesta de yodo óptima y con anticuerpos TPO negativos (2). Algunos autores consideran que el número mínimo para establecer los intervalos de referencia de la función tiroidea debe ser de aproximadamente 400 individuos (33).

La obtención de una población de referencia adecuada no es sencilla, teniendo en cuenta los numerosos factores que influyen sobre la concentración de TSH y T4I. Estos deben considerarse tanto a la hora de obtener los intervalos de referencia de una población, como a la hora de interpretar los resultados obtenidos en cada gestante concreta.

1.5. FACTORES CON INFLUENCIA EN LA FUNCIÓN TIROIDEA MATERNA

Diversos factores pueden influir en la función tiroidea de las mujeres gestantes. Estos pueden agruparse en factores dependientes de la población estudiada, factores relativos a la propia gestación, y factores propiamente atribuibles al método analítico empleado.

1.5.1. FACTORES DEPENDIENTES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

a) Estado de yodación

El yodo es un componente esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas, que a su vez son cruciales para el desarrollo cerebral durante el embarazo. Por tanto, la ingesta apropiada de yodo durante la gestación es fundamental para la producción materna de tiroxina y para un estado tiroideo normal en el feto. La yodoinsuficiencia en el embarazo puede resultar en una producción inadecuada de hormonas tiroideas, lo que se ha asociado a distintos grados de alteraciones en el desarrollo cerebral del feto (51, 52).

Los requerimientos de yodo aumentan un 50% durante la gestación, por lo que las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de yododeficiencia y además, constituyen un grupo en el que el impacto del déficit de yodo es mayor. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una ingesta diaria de 250 mcg de yodo en el embarazo (53). Como el consumo diario de yodo a partir de la dieta puede ser insuficiente y el empleo de sal yodada no es universal, se recomienda la suplementación farmacológica con yoduro potásico al inicio de la gestación, o idealmente antes de la concepción (2, 21, 22, 54).

Para conocer el estado de yodación en la población gestante, la OMS recomienda determinar la concentración urinaria de yodo (UIC) en muestras simples de orina, y comparar la mediana de la yoduria con los puntos de corte establecidos (Tabla 2). Las medianas inferiores a 150 mcg/L se consideran insuficientes, entre 150 y 249 mcg/L

adecuadas, entre 250 y 499 mcg/L se consideran superiores a lo requerido, y por encima de 500 mcg/L excesivas (55).

Tabla 2. Clasificación del estado de yodación en mujeres embarazadas

<i>Mediana de yoduria (mcg/L)</i>	<i>Estado de yodación</i>
<150	Insuficiente
150-249	Adecuado
249-499	Más que adecuado
≥500	Excesivo

La determinación de la UIC no es útil para clasificar el estado de yodación individual debido a las variaciones intraindividuales de la medición. Sin embargo, es la medida que mejor refleja la situación nutricional reciente de yodo en la población estudiada, ya que el 90% del yodo ingerido se excreta en las siguientes 24-48 horas (56).

Incluso en países considerados tradicionalmente yodosuficientes, un porcentaje elevado de gestantes tiene una ingesta insuficiente de yodo (57, 58). Aunque desde el año 2004 la OMS incluye a España en los países con nutrición óptima de yodo (59), diversos estudios realizados en nuestro país, reflejan que un porcentaje importante de embarazadas se encuentra en situación de yododeficiencia (41, 48, 60, 61). En Navarra, los datos de un estudio transversal realizado en el año 2005 en 332 mujeres al final del embarazo, mostraron un estado de yodación insuficiente (mediana de yoduria 125

mcg/L). El 96% de las gestantes evaluadas tomaban suplementos yodados que contenían 100 mcg diarios de yoduro potásico, y sólo el 32% utilizó sal yodada de forma continua durante el embarazo (62). En la actualidad, se recomienda de forma específica el consumo habitual de sal yodada, y se prescriben de forma rutinaria suplementos gestacionales que contienen al menos 150-200 mcg de yodo. Estas medidas deberían garantizar un estado de yodación adecuado en la mayoría de las gestantes de nuestra población.

Aunque la medición de la UIC no evalúa directamente la función tiroidea, es esperable que poblaciones con estados de yodación inadecuados tengan una prevalencia mayor de disfunción tiroidea. Tanto el déficit como el exceso de yodo se han asociado a cifras de TSH más elevadas durante el embarazo (63, 64). Sin embargo este hallazgo no es uniforme, y otros trabajos no han encontrado diferencias en la TSH y/o la T4I maternas en función del estado de yodación (61, 65, 66).

b) Autoinmunidad tiroidea

La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva en mujeres gestantes se sitúa entre el 3 y el 18% en los distintos estudios, y se ha asociado a un mayor riesgo de complicaciones materno fetales, fundamentalmente aborto y parto pretérmino (9, 10). Además, la enfermedad tiroidea autoinmune es la causa más frecuente de hipotiroidismo gestacional en poblaciones con un estado de yodación adecuado (8). La prevalencia de autoinmunidad tiroidea es tan variable debido a los diferentes métodos analíticos empleados, puntos de corte establecidos y características de la población

estudiada (etnia, estado de yodación..). La presencia de anticuerpos antitiroideos en gestantes se ha relacionado con distintos factores, tales como los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune, la edad, la paridad y el déficit o el exceso de yodo (67, 68).

Las mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva suelen tener cifras de TSH más elevadas al inicio del embarazo, comparadas con las que tienen autoinmunidad negativa (69, 70). Tanto la positividad de los anticuerpos antiperoxidasa (TPO) como de los anti-tiroglobulina (anti-Tg), se ha asociado a valores de TSH más elevados, y a una mayor prevalencia de disfunción tiroidea en mujeres gestantes (71, 72). Esto justifica la recomendación de excluir a las mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva para determinar los valores de referencia de una población. Aunque la determinación de ambos anticuerpos tiene una mayor sensibilidad para detectar la enfermedad tiroidea autoinmune, el papel de los TPO ha sido más estudiado, y se dispone de una mayor evidencia patogénica (2).

Los títulos de los anticuerpos antitiroideos disminuyen a lo largo del embarazo, llegando a negativizarse hasta en el 50% de los casos (73). A pesar de esto, se considera que las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune tienen más riesgo de desarrollar hipotiroidismo gestacional, debido a la incapacidad de la glándula tiroidea para responder al aumento de producción hormonal ligado a la gestación (74).

Dos estudios realizados en gestantes eutiroideas con autoinmunidad positiva encontraron una progresión a hipotiroidismo cercana al 20% (75, 76). El riesgo de

hipotiroidismo fue mayor en las mujeres con cifras basales de TSH >2 mUI/L y en aquellas con títulos elevados de anticuerpos TPO. Basándose en los resultados de estos trabajos, se recomienda monitorizar periódicamente la función tiroidea durante el embarazo en las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune, especialmente en la primera mitad de la gestación (2, 21, 22, 77).

c) Etnia

La raza también se ha asociado a variaciones en los niveles de TSH, aunque es discutible la contribución relativa de factores genéticos, de las concentraciones de hCG, del estado de yodación, de la edad materna y de la presencia de autoinmunidad tiroidea (37). Los datos sugieren que las gestantes de raza negra y las asiáticas, tienen valores de TSH inferiores y superiores respectivamente, comparadas con las mujeres caucásicas. Las diferencias reportadas en las concentraciones de TSH oscilan entre 0,16 y 0,40 mUI/L (37). No está claro hasta qué punto el diagnóstico de la disfunción tiroidea es más preciso empleando rangos de referencia específicos para cada raza, o puntos de corte establecidos para una población y un método analítico concreto (78, 79). Sin embargo, debido a estas diferencias hay que ser cautelosos a la hora de extrapolar intervalos de referencia de la función tiroidea entre distintos grupos étnicos.

d) Índice de masa corporal

Varios estudios han evaluado la influencia del índice de masa corporal (IMC) en la función tiroidea de la población gestante. La presencia de obesidad se ha asociado de

forma consistente en varios estudios a cifras más elevadas de TSH (15, 18, 30), y a concentraciones más bajas de T4I durante el embarazo (15, 80). Esto podría indicar que las mujeres obesas tienen un mayor riesgo de presentar disfunción tiroidea en el embarazo. A pesar de esto, hoy por hoy, no se recomienda excluir a este grupo de mujeres para establecer los valores de referencia de la función tiroidea de una población.

e) Tabaco

El tabaco se ha asociado con cambios de la función tiroidea en gestantes, aunque se desconocen los mecanismos implicados. La nicotina podría aumentar la actividad de la de yodinasas tipo 2, y el tiocianato inhibe el simporte sodio-yodo, lo que podría disminuir el yodo intratiroideo. Por otro lado, el tabaco podría aumentar las concentraciones de las hormonas tiroideas a través de la activación del sistema nervioso simpático o mediante un efecto tóxico directo sobre el tiroides (81). Los resultados de los estudios realizados en gestantes varían desde la ausencia de efecto a una disminución de las concentraciones de TSH o de T4I, y a un aumento en las de T3 libre (18, 65, 81, 82, 83). En general, los efectos del tabaco son clínicamente poco significativos (33). Por tanto, es poco probable que las diferencias en el tabaquismo entre las distintas poblaciones tengan un efecto importante en el cálculo de los intervalos de referencia de la TSH y la T4I.

1.5.2. FACTORES RELATIVOS A LA PROPIA GESTACIÓN

a) Edad gestacional

Es bien conocido que la edad gestacional modifica los valores de referencia de la TSH y la T4I (84, 85). En un estudio realizado en 6671 gestantes danesas se determinaron las concentraciones de la TSH a lo largo del embarazo a intervalos semanales (18). Hasta las semanas 5-6 de gestación, los valores de TSH fueron similares a los de las mujeres no gestantes. La cifra de tirotropina más baja se situó alrededor de la 10ª semana gestacional (nadir entre las semanas 9 y 12), coincidiendo con el pico máximo de hCG que se produce en la gestación. En base a estos datos podríamos considerar dos periodos distintos dentro del primer trimestre de embarazo. Un primer periodo de “TSH normal”, hasta la 6ª semana gestacional, en el que deben emplearse los rangos de referencia de población general no gestante, y un 2º periodo de “TSH disminuida” entre las semanas 9 y 12, ambas incluidas. Los cambios de la T4I fueron inversos a los de la TSH, pero mucho menos pronunciados. Otros estudios realizados en gestantes de Finlandia y de China han mostrado resultados similares (15, 17). Por todo esto, la edad gestacional debe conocerse y tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados analíticos en las gestantes evaluadas. Adicionalmente, a la hora de establecer valores de referencia específicos, los laboratorios deberían especificar la semana gestacional en la que se determinan dichos rangos de referencia (37).

b) Gestación múltiple

En las mujeres con embarazos múltiples las concentraciones de hCG son más elevadas, y consecuentemente, los valores de TSH son inferiores a los de las gestantes

con embarazo único (86). Por este motivo, las mujeres con gestaciones múltiples deben ser excluidas para establecer los intervalos de referencia de la TSH.

1.5.3. FACTORES ATRIBUIBLES AL MÉTODO ANALÍTICO

Como se ha comentado previamente, el método analítico con el que se determina la función tiroidea puede influir en los valores de la TSH, y especialmente en los de la T4I. En un estudio que determinó las concentraciones de TSH y de T4I mediante 7 métodos analíticos diferentes en 229 gestantes, los intervalos de referencia obtenidos fueron diferentes en función del sistema empleado por cada fabricante (87). Los métodos de inmunoanálisis empleados para la medida de la TSH son bastante precisos, pero no existe método de referencia, y no están estandarizados. De forma general, parece que el P97,5 de la TSH es algo inferior para el método de Abbott, y algo más elevado para los de Siemens Centaur, Beckman Access y Roche (49). No obstante, existe solapamiento entre los rangos de referencia obtenidos por los distintos métodos.

Algunos autores han sugerido que los valores de TSH y T4I se expresen como múltiplos de mediana (MoM) para poder interpretar y comparar los límites superiores e inferiores de la normalidad obtenidos con los diferentes métodos analíticos (88). Además, esto permitiría tener en cuenta la influencia de factores como la edad gestacional o el IMC materno. Los MoM se calculan dividiendo cada valor individual entre la mediana de la población de referencia, lo cual crea un valor estandarizado para la mediana del ensayo en cuestión. Estos valores son independientes de las

diferencias entre ensayos, lo que resulta en valores de referencia más uniformes entre los distintos estudios. Esto ha resultado más evidente para la T4I, lo que sugiere que las diferencias en la TSH están más sujetas a factores no analíticos (33).

Actualmente está en marcha 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, con el objetivo de reducir las diferencias de los intervalos de referencia entre los distintos métodos (89).

1.6. NODULOS TIROIDEOS EN EL EMBARAZO

Los nódulos tiroideos son muy frecuentes en la población general. En estudios epidemiológicos, la prevalencia de nódulos tiroideos palpables es de aproximadamente un 5% en mujeres y un 1% en hombres (90). Sin embargo, cuando se emplea la ecografía tiroidea, se detectan nódulos en el 19-68% de la población (91), y aproximadamente un 12% de ellos miden más de 1 cm (92). Los nódulos tiroideos son más frecuentes en las mujeres, y aumentan con la edad (92).

La prevalencia de nódulos tiroideos en gestantes detectados mediante ecografía varía entre el 14,6% (65) y el 33,2% (93) y también se ha asociado a mayor edad y a mayor paridad (93-96). A pesar de su frecuencia, la influencia de los nódulos en la función tiroidea de las embarazadas ha sido poco estudiada. La presencia de nódulos tiroideos en una gestante podría alterar los cambios fisiológicos en la producción

hormonal tiroidea asociada al embarazo. Por otro lado, el aumento precoz de la hCG que tiene lugar en la gestación activaría, teóricamente, el tejido tiroideo no afecto, incrementando con normalidad la secreción de hormona tiroidea (2).

Los estudios que han evaluado la influencia de los nódulos tiroideos en la función tiroidea de las mujeres gestantes se limitan a poblaciones yododeficientes, y han evidenciado resultados contradictorios. Uno de ellos, mostró valores de TSH más bajos en las mujeres con nódulos tiroideos (94). Por el contrario, el otro no encontró diferencias significativas en las concentraciones de TSH en el primer trimestre de embarazo entre las mujeres con o sin nódulos tiroideos (95). El estado de yodación podría tener un papel relevante en este aspecto, pero no disponemos de estudios que hayan evaluado la influencia de los nódulos en gestantes yodosuficientes.

2. JUSTIFICACIÓN

Con los antecedentes anteriormente expuestos, resulta evidente la necesidad de establecer los valores de referencia de la función tiroidea en gestantes de nuestro medio. El empleo de los rangos de normalidad de la población general, o de puntos de corte fijos recomendados por las sociedades científicas conlleva que mujeres con disfunción tiroidea no sean identificadas (y por tanto, no tratadas) o por el contrario, que se etiqueten como disfuncionales mujeres que en realidad son sanas, y reciban tratamiento de forma innecesaria. Por otra parte, adoptar los valores de referencia de otras poblaciones tampoco parece adecuado; las diferencias observadas entre los distintos estudios se explican en parte por el empleo de diferentes métodos analíticos, pero también por las características específicas de las poblaciones estudiadas.

Por tanto, el primer paso para el diagnóstico correcto de la disfunción tiroidea en el embarazo es disponer de intervalos de referencia propios. El disponer de estos valores permitirá un diagnóstico más preciso de la disfunción tiroidea gestacional. Los resultados obtenidos serían aplicables en la práctica clínica habitual para la evaluación diagnóstica inicial de todas las mujeres gestantes, identificando a aquellas que realmente requieran tratamiento específico y se beneficien de éste. Un buen método de detección de la disfunción tiroidea en el embarazo optimizaría la eficiencia y eficacia de los sistemas de atención sanitaria, y evitaría la sobrecarga asistencial no justificada de los sistemas de salud. La identificación adecuada de mujeres con disfunción tiroidea se reflejará en un menor coste sanitario asociado a la enfermedad, y contribuirá a mejorar la calidad de la asistencia médica.

El diseño longitudinal del estudio, así como los estrictos criterios de inclusión que se han empleado para la selección de la muestra, permitirán establecer un rango de

referencia preciso para nuestra población. Además de los criterios de exclusión habituales, se ha realizado una ecografía tiroidea a las participantes, con la finalidad de detectar a aquellas que presenten alteraciones ecográficas relevantes y que por tanto, no puedan considerarse sanas desde el punto de vista tiroideo. La realización de la ecografía permitirá además conocer la prevalencia de nódulos tiroideos en gestantes, y evaluar su posible influencia en la función tiroidea durante el embarazo, lo cual ha sido poco estudiado hasta la fecha.

Además, se establecerá el estado de yodación de nuestra población, y su posible efecto en la función tiroidea materna. Desde los resultados del estudio realizado en el año 2005, en el que se detectó una yododeficiencia leve en gestantes navarras, se han implementado diversas medidas para mejorar el estado de yodación. Por tanto, evaluar si en la actualidad la población gestante es yodosuficiente, es fundamental para conocer la eficacia de las medidas adoptadas en nuestro medio para resolver la yododeficiencia constatada previamente.

Se analizará también el papel que desempeñan en la función tiroidea otros factores tales como la presencia de autoinmunidad tiroidea. La prevalencia de autoinmunidad tiroidea en gestantes es elevada, y dado que se ha asociado a un mayor riesgo de hipotiroidismo, un gran número de mujeres son monitorizadas durante el embarazo. Con respecto a esta cuestión, se evaluará el riesgo de aparición de hipotiroidismo en gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva y función tiroidea normal al inicio del embarazo, con el objetivo de optimizar el seguimiento de estas mujeres.

En resumen, este trabajo será clínicamente relevante en varios aspectos relacionados con la atención de la patología tiroidea gestacional en nuestro medio. Además, el análisis de la influencia de distintos factores en la función tiroidea materna contribuirá a mejorar el conocimiento de la fisiología tiroidea en la gestación.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Definir los valores de referencia, en los tres trimestres de gestación, de los principales parámetros que evalúan la función tiroidea (TSH y T4I) en mujeres gestantes sanas de Navarra.

3.2. Objetivos específicos

3.2.1. Conocer el estado de yodación actual de la población gestante.

3.2.2. Determinar la prevalencia de nódulos tiroideos, y evaluar su influencia en los valores de TSH y de T4I durante la gestación.

3.2.3 Estimar la prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva, y valorar si ésta influye en las cifras de TSH y de T4I.

3.2.4. Evaluar el riesgo de aparición de hipotiroidismo gestacional en mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune y un valor de TSH $<2,5$ mUI/L al inicio del embarazo.

3.2.5. Establecer una estrategia de seguimiento de las gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune en función de los valores de la TSH en el primer trimestre.

Estos objetivos se abordan en la presentación de dos artículos. En ambos se ha estudiado de forma prospectiva y longitudinal una muestra de 400 gestantes sin antecedentes de patología tiroidea.

En el primero de los artículos, se han establecido los rangos de referencia de los principales parámetros que evalúan la función tiroidea durante el embarazo (TSH y T4I). Para ello, se ha seleccionado una población de referencia en base a unos estrictos criterios de inclusión, que han incluido la realización de ecografía tiroidea. Asimismo, se ha analizado el estado de yodación y se han estimado las prevalencias de autoinmunidad tiroidea y de nódulos tiroideos en la población total de gestantes incluidas. La influencia de estos y de otros factores en la función tiroidea ha sido estudiada, destacando el efecto que la presencia de nódulos tiroideos tiene en los valores de TSH y T4I, que hasta la fecha ha sido poco estudiada.

En el segundo artículo, se ha evaluado el riesgo de aparición de hipotiroidismo gestacional en el subgrupo de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva y TSH <2,5 mUI/L al inicio del embarazo, con el objetivo de optimizar el seguimiento de estas mujeres durante el embarazo.

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo y longitudinal realizado en el Área Sanitaria de Pamplona (Navarra), que comprende a una población de más de 470.000 habitantes.

El estudio fue desarrollado por el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), con la colaboración de 2 Centros de Atención a la Mujer (CAM) adheridos al Servicio de Ginecología y Obstetricia del CHN (CAM Andraize y CAM Buztintxuri). Se contó además con la colaboración del Laboratorio Normativo de Salud Pública del Gobierno Vasco (Vizcaya) para la determinación de la UIC, y con la de la Fundación Navarra Biomed para el apoyo metodológico y estadístico.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra.

4.2. POBLACIÓN Y PERIODO DEL ESTUDIO

Mujeres residentes en el área sanitaria de Pamplona y comarca, que se encontraran en el primer trimestre de gestación, y fueran atendidas en los CAM de Andraize y de Buztintxuri.

El estudio se inició en mayo de 2014 y finalizó en mayo de 2016 tras reclutar a 400 gestantes, que era el tamaño muestral estimado para establecer los valores de referencia de la función tiroidea.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres en el primer trimestre de embarazo, sin antecedentes personales de patología tiroidea y sin tratamiento con fármacos con influencia en la función tiroidea (amiodarona, litio, levotiroxina, antitiroideos), que firmaran el consentimiento informado para participar en el estudio.

4.4. VARIABLES CLINICAS ESTUDIADAS

1. Demográficas: edad, lugar de nacimiento y etnia.
2. Antecedentes obstétricos de interés, con posible relación con la autoinmunidad y/o la disfunción tiroidea:
 - a. Número de embarazos previos (totales y a término)
 - b. Abortos o muerte fetal previos
 - c. Partos pretérmino (< 37 semanas de gestación)
 - d. Bajo peso al nacer (<1500 g) o macrosomía (>4000 g) en partos anteriores
 - e. Eclampsia/preeclampsia
 - f. Diabetes gestacional
3. Antecedentes de patología tiroidea en familiares de primer grado.
4. Variables antropométricas: peso (kg) y talla (m) de la primera visita gestacional, para el cálculo del índice de masa corporal (IMC).
5. Tabaquismo: fumadora, ex fumadora (> 6 meses sin fumar), no fumadora.
6. Exploración física del cuello para determinar la presencia de bocio según la clasificación de la OMS (1994), que establece las siguientes categorías:
 - Grado 0: tiroides no palpable ni visible

- Grado I: tiroides palpable, no visible con el cuello en posición normal
- Grado II: tiroides visible con la posición del cuello normal
- Grado III: grandes bocios, visibles a distancia

7. Variables en relación al estado nutricional de yodo:

- a. Consumo de sal yodada: Sí/No y desde cuándo (pregestacional o desde el embarazo).
- b. Consumo de suplementos farmacológicos con yodo: Sí/No y desde cuándo (preconcepcional, al inicio de la gestación).
- c. Dosis de yodo que contiene el suplemento farmacológico empleado (mcg/día).

8. Relacionadas con la gestación actual:

- a. Semana gestacional en la que se realizan las determinaciones analíticas y la recogida de la muestra de orina para el análisis de la UIC.
- b. Gestación única/múltiple.
- c. Tratamiento de fertilidad recibido: Si/No.
- d. Complicaciones de la gestación actual: Aborto, muerte fetal, parto pretérmino, rotura prematura de membranas, preeclampsia/eclampsia, diabetes gestacional.
- e. Aparición de hipotiroidismo gestacional definido como un valor de TSH>4 mUI/L en alguna de las determinaciones analíticas realizadas.

4.5. DETERMINACIONES ANALITICAS

1. Determinaciones de la función tiroidea en los 3 trimestres de gestación, mediante técnicas de quimioluminiscencia, con el analizador Architect i2000 de Abbott:

a. TSH: el intervalo de los valores de referencia suministrados por el laboratorio para población adulta no gestante es 0,35-4,94 mUI/L (intervalo de confianza del 99%).

2. T4I: el intervalo de los valores de referencia suministrados por el laboratorio para población adulta no gestante es 0,70-1,48 ng/dL (intervalo central del 99%).

2. Determinaciones de los anticuerpos antitiroideos en los 3 trimestres de gestación, mediante técnicas de quimioluminiscencia, con el analizador Architect i2000 de Abbott:

a. Anticuerpos TPO: el intervalo de referencia suministrado por el fabricante es <5,61 UI/mL. Se consideraron positivos los valores superiores al límite de la normalidad. Se recogió además el título (valor numérico) de los anticuerpos.

b. Anticuerpos anti-Tg: el intervalo de referencia suministrado por el fabricante es <4,11 UI/mL. Se consideraron positivos los valores superiores al límite de la normalidad. Se recogió además el título (valor numérico) de los anticuerpos.

3. Determinación de la UIC en el primer trimestre, en una muestra simple de orina mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa, utilizando par iónico con detección electroquímica y electrodo de plata (Waters Chromatography, Milford, MA). La validación del método y su precisión intra e interserial ha sido previamente

publicada (97). Para establecer el estado de yodación en la población estudiada se empleó la clasificación de la OMS del 2007 en función de la mediana de la UIC:

- Insuficiente: mediana <150 mcg/L
- Adecuado: mediana entre 150 y 249 mcg/L
- Más que adecuado: mediana entre 250 y 499 mcg/L
- Excesivo: mediana ≥ 500 mcg/L

4.6. ESTUDIO ECOGRÁFICO DEL TIROIDES

La ecografía tiroidea se realizó en el primer trimestre, en decúbito supino, con el ecógrafo portátil MicroMaxx® (Sonosite, Bothell, WA) con sonda lineal de 5-12 MHz. Se recogieron las siguientes variables:

- a. Volumen tiroideo (mL): calculado mediante la suma del volumen de ambos lóbulos tiroideos (volumen de cada lóbulo: eje longitudinal (cm) x eje trasversal (cm) x eje anteroposterior (cm) x 0,479).
- b. Parénquima homogéneo/heterogéneo con presencia de hipogenicidad.
- c. Presencia de nódulos tiroideos: se recogió la presencia de nódulos tiroideos, el número, tamaño y características ecográficas de los mismos, de acuerdo a los criterios empleados en nuestra práctica clínica habitual, basados en la Guía de manejo de pacientes con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides de la ATA (90, 98).

4.7. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Las mujeres que cumplían los criterios de inclusión fueron informadas verbalmente y por escrito del objetivo del estudio por las matronas de los CAM en la primera visita de control gestacional. Las que aceptaron participar fueron derivadas a la consulta de Endocrinología, donde firmaron el documento de consentimiento informado. En dicha visita se realizó anamnesis dirigida, exploración física cervical, se recogió una muestra de orina para la determinación de la UIC y se realizó una ecografía tiroidea. Una vez realizada la visita presencial, a las participantes se les entregaron los volantes de analítica sanguínea para las determinaciones de TSH, T4I y anticuerpos antitiroideos en cada trimestre.

Las extracciones sanguíneas se realizaron coincidiendo con las analíticas que se solicitan de forma rutinaria en el seguimiento del embarazo (semana 9 para el primer trimestre, semana 15 para el segundo trimestre y semana 36 para el tercer trimestre). Todas las muestras se obtuvieron por la mañana, y se analizaron en el laboratorio central del CHN según la técnica habitual descrita anteriormente.

La determinación de la UIC en una muestra simple de orina se realizó en el Laboratorio Normativo de Salud Pública del Gobierno Vasco en Derio (Vizcaya). Las muestras de orina se almacenaron en el biobanco, congeladas a -20°C , debidamente identificadas, hasta ser enviadas para su análisis.

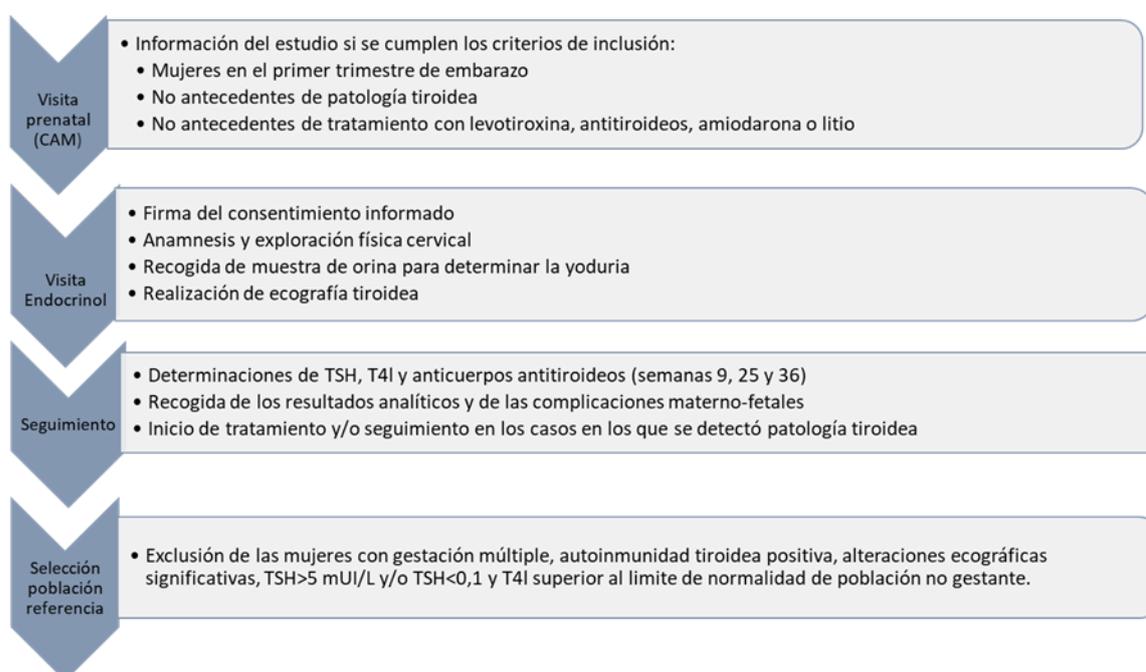
Se recogieron consecutivamente de la historia clínica informatizada los resultados de todas las determinaciones analíticas realizadas, así como las complicaciones que aparecieron a lo largo de la gestación y/o en el parto.

En los casos en los que se detectó patología tiroidea se inició el tratamiento adecuado y/o se realizó el seguimiento correspondiente, siguiendo la práctica clínica habitual.

4.8. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE REFERENCIA

Para determinar los valores de referencia de la función tiroidea se excluyeron las mujeres con gestación múltiple, autoinmunidad tiroidea positiva y/o con alteraciones ecográficas significativas (bocio y/o nódulos tiroideos clínicamente relevantes). También fueron excluidas las gestantes con valores iniciales de TSH >5 mUI/L y las mujeres con TSH $<0,1$ mUI/L y T4I por encima del límite superior de la normalidad de población general, por diagnosticarse de hipotiroidismo y de hipertiroidismo franco respectivamente.

Fig.2 Esquema del protocolo del estudio y selección de la población de referencia



4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes para cada una de sus categorías, y las cuantitativas mediante medidas centrales (media, mediana) con medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil). Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables seguían una distribución normal. Los intervalos de referencia de la TSH y T4I en la población de referencia se estimaron mediante los percentiles de la distribución empírica, P2,5 y P97,5. La correlación entre variables no paramétricas categóricas o continuas se analizó mediante el test de Spearman, y las paramétricas mediante el test de Pearson. Las prevalencias de autoinmunidad tiroidea positiva y de nódulos tiroideos se estimaron mediante la proporción muestral junto con sus Intervalos de Confianza al 95%. Las cifras de TSH y T4I según positividad en la prueba de autoinmunidad tiroidea se compararon mediante el test paramétrico T-Student o el test no paramétrico de Mann-Whitney, según normalidad. El mismo procedimiento se utilizó para comparar dichas cifras según presencia o ausencia de nódulos tiroideos. La asociación entre variables categóricas se evaluó mediante la prueba de Chi-cuadrado. Adicionalmente, se realizó un análisis multivariante empleando valores de TSH transformados mediante un logaritmo natural, incluyendo en el modelo las variables asociadas con la TSH que fueron significativas a un nivel de $\alpha=0.05$ en el análisis univariante. Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS version 20. Los valores de $P<0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

5. PUBLICACIONES

5.1 THYROID FUNCTION REFERENCE VALUES IN HEALTHY IODINE-SUFFICIENT PREGNANT WOMEN AND INFLUENCE OF THYROID NODULES ON THYROID-STIMULATING HORMONE AND FREE THYROXINE VALUES

5.1.1 Hipótesis

La evaluación de la función tiroidea en el embarazo requiere de intervalos de referencia específicos, calculados para cada población y para cada método analítico. Diversos factores como el estado de yodación, la autoinmunidad tiroidea, el IMC y el tabaco pueden influir en los valores de TSH y T4l durante el embarazo. La presencia de nódulos tiroideos también podría afectar a la función tiroidea en la gestación.

5.1.2 Objetivos

Establecer los intervalos de referencia de la función tiroidea en las gestantes de nuestra población, y analizar el efecto de distintos factores en los valores de TSH y T4l. Determinar la influencia de los nódulos tiroideos en la función tiroidea durante el embarazo.

5.1.3 Artículo

Ollero MD, Toni M, Pineda J, Martínez de Esteban JP, Espada M, Anda E. Thyroid function reference values in healthy iodine-sufficient pregnant women and influence of thyroid nodules on thyroid-stimulating hormone and free thyroxine values.

Thyroid. 2019 Mar; 29: 421-429. doi: 10.1089/thy.2018.0324.

THYROID FUNCTION REFERENCE VALUES IN HEALTHY IODINE-SUFFICIENT PREGNANT WOMEN AND INFLUENCE OF THYROID NODULES ON THYROID-STIMULATING HORMONE AND FREE THYROXINE VALUES

Abstract

Background

Thyroid function assessment in pregnancy requires specific reference intervals stratified by gestational age and according to each laboratory method. Thyroid nodules may influence thyroid function of pregnant women. Our aims were to define the reference values of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) in the three pregnancy trimesters in iodine-sufficient pregnant women, and to analyse the influence of thyroid nodules on thyroid function during pregnancy.

Methods

This is a prospective, longitudinal study comprising 400 pregnant women with no history of thyroid disease and no medication influencing thyroid function. TSH, FT4, anti-thyroglobulin and anti-thyroid peroxidase antibodies were measured each trimester by chemiluminescent immunoassays. Urinary iodine concentration was measured in the first trimester, when a thyroid echography was also performed. Women with either multiple gestation pregnancies, positive thyroid autoimmunity, TSH values >5 or <0.1 mIU/L with simultaneous FT4 level above the general population reference value in the first trimester, or clinically significant thyroid nodules (nodules ≥ 1 cm and/or multiple nodules), were excluded to establish TSH and FT4 reference values.

Results

Reference intervals in the first, second and third trimesters were 0.13-4.16, 0.31-3.73, and 0.58-4.36 mIU/L, respectively, for TSH, and 0.85-1.24, 0.82-1.20, and 0.67-1.06 ng/dL, respectively, for FT4. The total prevalence of thyroid nodules was 28.8% [95% confidence interval (CI): 24.4-33.5%], and 6.0% of the participants showed clinically significant nodules. Pregnant women with thyroid nodules (n=115) showed

consistently lower TSH values during all pregnancy stages [1.14 (0.53-1.75) vs. 1.48 (0.94-2.19) mIU/L, $P<0.001$; 1.22 (0.66-1.77) vs. 1.45 (1.04-2.05) mIU/L, $P=0.001$; 1.74 (1.08-2.36) vs. 1.93 (1.37-2.58) mIU/L, median (interquartile range), $P=0.041$, in the first, second and third trimesters, respectively], and higher FT4 values in the first trimester (1.08 ± 0.14 vs. 1.03 ± 0.12 ng/dL, mean \pm standard deviation, $P<0.001$), compared to those without nodules ($n=285$). Both pregnant women with clinically significant thyroid nodules and those with non-significant ones had lower TSH values than women without nodules.

Conclusions

TSH/FT4 reference intervals in pregnant women from our area will allow us to appropriately diagnose thyroid dysfunction in pregnancy. Prevalence of thyroid nodules is high in iodine-sufficient pregnant women, and is associated with low TSH values across pregnancy.

Introduction

During the first half of pregnancy, maternal thyroid hormones play a key role in the development of the placenta and the fetus. Thyroid dysfunction occurs frequently in pregnancy, and is associated with maternal or fetal complications including miscarriage, preterm birth, preeclampsia, and reduction of the child's IQ (1).

The assessment of thyroid function requires specific reference intervals stratified by trimesters during pregnancy, since pregnancy is associated with physiological changes in thyroid hormone production and metabolism. Reference intervals vary among studies. Differences are due to gestational age, iodine status, ethnic issues, and the analytical methods used (2, 3). Body mass index (BMI) and smoking status may also influence thyroid function (4, 5). For this reason, international guidelines recommend

establishing local ranges for thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) during pregnancy, which should be established by recruiting healthy pregnant women with no known thyroid disease, with an adequate iodine status, and absent thyroid autoimmunity (1, 6, 7). Anti-thyroid peroxidase antibodies (TPO) and anti-thyroglobulin antibodies have been associated with higher TSH values in pregnancy (2).

Few studies including thyroid echography to select a reference population (RP) of pregnant women to establish reference intervals for thyroid function are available. If echography is performed, usually included variables are the presence/absence of goiter and/or changes in echogenicity (8, 9). The prevalence of thyroid nodules detected by echography in pregnant women may reach 30% (10). Despite this, the influence of nodules on thyroid function in pregnancy has received little attention, and most studies are restricted to iodine-deficient population (10, 11). The presence of thyroid nodules may modify the physiological changes in thyroid hormone production associated with pregnancy. On the other hand, the high human chorionic gonadotropin (hCG) levels present in early pregnancy activate non-affected normal thyroid tissue and increase thyroid secretion (1). The nutritional iodine status also plays a relevant role, since women with adequate iodine intake before and during pregnancy usually have no difficulty in adapting to the increased demand for thyroid hormones during gestation. Since iodine-sufficient pregnant women may also have thyroid nodules, assessing the influence of nodular alterations on thyroid function during pregnancy may be of interest. Against this background, the first aim of this study was to define the reference values of TSH and FT4 in healthy pregnant women from our geographical area in the three trimesters of pregnancy. The second aim was to analyze the influence

of thyroid nodules detected by echography on TSH and FT4 values throughout the pregnancy period in an iodine-sufficient population.

Materials and methods

Population

This is a prospective, longitudinal study comprising 400 first-trimester pregnant women with no personal history of thyroid disease, and not receiving treatment with drugs able to influence thyroid function, i.e., amiodarone, lithium, levothyroxine, or antithyroid treatment. Participants were recruited in two Women Care Centers in the Pamplona area (Navarra, Spain) when they attended for the first prenatal care visit.

Pregnant women were evaluated in person by trained personnel of the Endocrinology Service of the Hospital Complex of Navarra (CHN) between May 2014 and May 2016. History, cervical examination, thyroid echography and collection of a simple urine sample to assess urinary iodine concentration (UIC) were performed at the same visit.

The medical history included personal history, pharmacological treatments, smoking status (non-smoker, ex-smoker, smoker), intake of iodine supplements, and first-degree family history of thyroid disease. Participants who had given up smoking at least six months before were considered ex-smokers. The height (m) and body weight (kg) used to calculate the BMI were recorded at the first prenatal care visit. Following the routine procedures of our institution, all pregnant women were taking supplements containing potassium iodide.

Blood collection for the measurement of TSH, FT4 and anti-TPO and anti-thyroglobulin antibodies was performed at the routine prenatal care visits (weeks 9, 15 and 36 for the first, second and third trimester assessments, respectively).

Women with either multiple gestation pregnancies, positive thyroid autoimmunity, or relevant abnormalities detected by echography, were excluded to establish TSH and FT4 reference values, i.e., median, interquartile range and ranges (p2.5-p97.5) in each trimester. For clinical reasons, we also excluded those women with TSH values >5 mIU/L or TSH <0.1 mIU/L with simultaneous FT4 level above the general population reference value in the first trimester from the RP, since these women were considered to suffer from undiagnosed thyroid disease.

When thyroid dysfunction and/or thyroid nodules were detected, the appropriate treatment and follow-up procedures were initiated according to the usual clinical practice of our institution.

The study was approved by the regional Ethical Review Board of Navarra (reference number 57/2013), and all participants signed the informed consent form.

Thyroid echography and analytical measurements

Thyroid echography was performed with the patient in the supine position, using a 13 MHz linear probe (Sonosite MicroMaxx®, SonoSite Inc., Bothell, WA, USA). The volume of each thyroid lobe was calculated according to the following formula: [longitudinal axis (cm) x transverse axis (cm) x anteroposterior axis (cm) x 0.479]. The resulting values were added together to obtain the thyroid volume (mL). Thyroid nodules were evaluated according to the criteria followed in our clinical practice, which are based on the ATA Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules

and Differentiated Thyroid Cancer (12, 13). Women with relevant ultrasound abnormalities, namely clinically significant thyroid nodules and/or goiter, were excluded from the RP. Thyroid nodules ≥ 1 cm were considered clinically significant, since generally, only these lesions should be evaluated (12, 13). Multiple thyroid nodules (>4 nodules) irrespective of size was also a criterion for clinically significant nodules. Goiter was considered when thyroid volume was >18 mL.

Blood measurements of TSH, FT4, and anti-TPO and antithyroglobulin antibodies were consecutively performed in the Central Laboratory of the CHN (Pamplona) using chemiluminescence-based tests in an Architect i2000 automatic analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). TSH and FT4 reference intervals in our laboratory are 0.35-4.94 mIU/mL [99% confidence interval (CI)] and 0.70-1.48 ng/dL (99% central interval), respectively. Reference values for anti-TPO and anti-thyroglobulin antibodies are <5.61 and <4.11 IU/mL, respectively, according to the manufacturer. Values above the upper limit of the reference range were considered positive.

The assessment of UIC in a simple urine sample was performed in the Public Health Normative Laboratory of the Basque Government (Derio, Bizkaia, Spain) using a ion-pair reversed-phase high performance liquid chromatography-based method with electrochemical detection and silver electrode (Waters Chromatography, Milford, MA, USA). Detailed information regarding validation of the procedure and intra- and interseries precision has previously been made available (14). Until shipment to the reference laboratory, samples were properly labeled and stored frozen at -20 °C. World Health Organization (WHO) 2007 criteria were followed to assess iodine status: a median UIC of <150 , 150-249, 250-499, and ≥ 500 mcg/L were considered indicators

of iodine insufficiency, adequate iodine status, more than adequate iodine status, and iodine excess, respectively (15).

Statistical analysis

Categorical variables are summarized using frequencies and percentages for each category. Continuous variables are described with the median [interquartile range (IQR)], or the mean \pm standard deviation (SD), according to non-parametric or parametric distribution, respectively. The reference ranges in the healthy population, i.e., participants who did not fulfil any of the exclusion criteria detailed above, were estimated by the 2.5th and 97.5th percentile of the empirical distribution. Correlation between categorical variables or continuous non-parametric variables were analyzed by the Spearman test, while the Pearson test was used for parametric data. Prevalences of positive thyroid autoimmunity and thyroid nodules are described by the sample proportions together with their corresponding 95% CI. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether variables were normally distributed. TSH and FT4 values obtained throughout the pregnancy period were compared using the Friedman test followed by the Wilcoxon test for two-by-two comparisons, or the ANOVA test for dependent variables followed by Student's t test for paired samples, according to non-parametric or parametric distribution, respectively. TSH and FT4 values according to positivity vs. negativity in the thyroid autoimmunity tests, were compared using the Mann-Whitney test or the Student's t test for independent variables when data distribution was non-parametric or parametric, respectively. The same procedures were used to compare TSH and FT4 values according to presence vs. absence of thyroid nodules detected by echography. Association between categorical

variables was evaluated by the chi-square test. Additionally, multivariate linear regression analyses were performed using log-transformed TSH values to gain insight into the association between TSH and the other variables. The variables explored were age (years old), parity (nulliparity/multiparity), UIC (mcg/L), smoking status (yes/no), BMI (<30/≥30 kg/m²), thyroid volume (mL), and presence/absence of thyroid nodules. Those whose association with TSH values was significant at $\alpha=0.05$ level in the univariate analyses were maintained in the model (age, parity, BMI, thyroid volume, and presence/absence of thyroid nodules). Analyses were performed using SPSS version 20. P values <0.05 were considered to be statistically significant.

Results

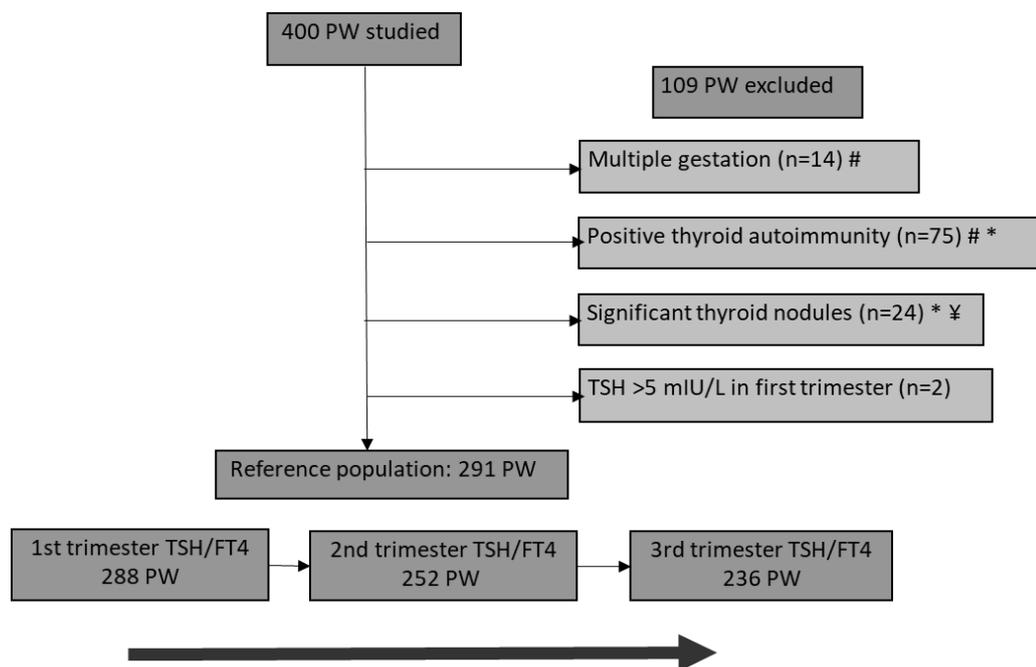
Study population

A total of 400 pregnant women, aged 33.4±4.0 years and most of them of Caucasian ethnicity, were studied. The in-person visit took place at week 10.8±2.2, mean±SD, of the pregnancy period. 98.5% of participants were taking iodine supplements at this moment (mean iodine dose: 202.6±30.1 mcg per day). 42.5% of them had started the intake of iodine-containing supplements at least one month prior to pregnancy.

There were 14 women with multiple gestations. Positive thyroid autoimmunity was detected in 75 out of the 400 participants (18.8%), and clinically significant thyroid nodules were observed by echography in 24 women (6%). Two participants showed TSH values >5 mIU/L in the first trimester. No cases of clinical hyperthyroidism were seen in this period. Six women fulfilled at least two of the exclusion criteria. There were 4 women with echographic goiter (thyroid volume >18 mL), all of whom also had

clinically significant thyroid nodules. All of these participants (n=109) were excluded from the calculations of the reference values of thyroid function, which were finally performed on a population of 291 healthy pregnant women (Fig. 1).

Fig.1 Flowchart of the study showing the steps to select the reference population.



We studied 400 pregnant women with no personal history of thyroid disease and without treatment with drugs influencing thyroid function. Criteria to exclude participants from the population used to calculate TSH and FT4 reference values, and number of women fulfilling such criteria, are specified. The number of participants of the reference population whose blood samples were available in the first, second and third trimesters to establish TSH and FT4 reference ranges are also indicated.

#Simultaneous multiple gestation and positive thyroid autoimmunity (n=2). *Simultaneous clinically significant thyroid nodules as assessed by echography and positive thyroid autoimmunity (n=4). ¥ Women with echographic goiter (n=4) and clinically significant nodules. TSH, thyroid-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; PW, pregnant women.

The UIC at week 10 of pregnancy was 242.0 mcg/L [138.5-415.5 mcg/L, median (IQR)] in the entire population. These data fulfil the WHO criteria for an iodine-sufficient population. UIC were <150 mcg/L or ≥500 mcg/L in 26.3% (n=105) and 16.3% (n=65) of participants, respectively. In the RP, i.e., women in the initial cohort whose

TSH and FT4 values were used to establish reference ranges (n=291), the results were rather similar: UIC was 232.0 mcg/L (130.5-396.5 mcg/L), 28.5% (n=83) of them showed levels <150 mcg/L, and 15.1% (n=44) of them showed levels \geq 500 mcg/L.

The overall prevalence of positive thyroid autoimmunity was 18.8% (95% CI: 15.1-23.0%). Among the 75 pregnant women with autoantibodies, 13 of them (17.3%) showed anti-TPO antibodies, 30 of them (40.0%) anti-thyroglobulin antibodies, and the remainder (n=32, 42.7%) showed both types of autoantibodies.

Baseline characteristics of the overall population and RP are shown in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics of the overall and reference populations.

	<i>Overall population (n= 400)</i>	<i>Reference population (n= 291)</i>
Age (years)	33.4 \pm 4.1	33.2 \pm 4.1
Ethnicity (%)		
Caucasian	93.5	92.8
Hispanic	5.3	6.2
Others	1.2	1.0
BMI	23.8 \pm 4.3	23.8 \pm 4.4
Family history (%)	20.3	17.9
Parity (% nulliparous)	51.5	54.0
Fertility treatment (%)	8.8	8.6
Smoking (%)		
Nonsmokers	48.3	47.4
Ex-smokers	27.8	27.5
Smokers	24.0	25.1
UIC (μ g/L)	242.0 (138.5–415.5)	232.0 (130.5–396.5)
Thyroid volume (mL)	8.2 \pm 3.6	7.8 \pm 2.7

The reference population consisted of all participants in the initial cohort with no multiple gestation pregnancies, negative thyroid autoimmunity, neither thyroid-stimulating hormone (TSH) >5 mIU/L nor TSH <0.1 mIU/L with simultaneous free thyroxine (FT4) level above the general population reference value in the first trimester, and without clinically significant thyroid nodules detected by echography. Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation or as median (interquartile range). Urinary iodine concentration and thyroid volume correspond to week 10 (range 6-18) of the pregnancy. BMI, body mass index; UIC, urinary iodine concentration.

Reference values of thyroid function

The trimester-specific TSH and FT4 values in the RP are displayed in Table 2. As Fig. 2 shows, TSH levels increased across the pregnancy period, and were significantly higher in the second and third trimesters with respect to the first one. On the other hand, FT4 levels decreased significantly and continuously across the pregnancy period.

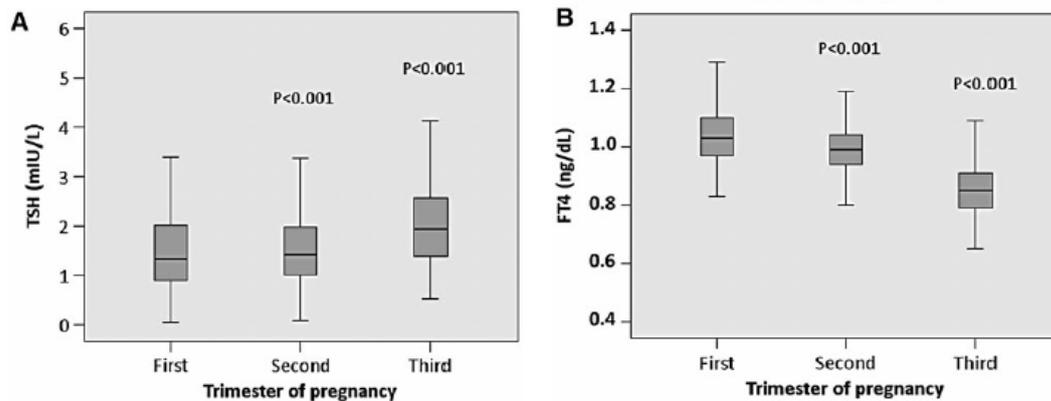
TSH values were significantly and highly correlated among trimesters, and so were FT4 levels (not shown). TSH was significantly and inversely correlated with FT4 in the first and third trimesters (Spearman's rho: -0.249, $P < 0.001$, -0.078, $P = 0.216$ and -0.132, $P = 0.043$, in the first, second and third trimesters, respectively), and with thyroid volume in the first, second and third trimesters (Spearman's rho: -0.259, $P < 0.001$, -0.319, $P < 0.001$, and -0.247, $P < 0.001$, respectively). On the other hand, a significant and direct correlation was found between FT4 levels and thyroid volume in the first and second trimesters (Pearson's r : 0.175, $P = 0.003$ and 0.129, $P = 0.042$, respectively).

Table 2. TSH and FT4 values in the reference population.

<i>Trimester</i>	<i>n</i>	<i>Reference range</i>	<i>p2.5–p97.5</i>
<i>TSH (mIU/L)</i>			
First	288	1.33 (0.90–2.02)	0.13–4.16
Second	252	1.42 (1.01–1.99)	0.31–3.73
Third	236	1.94 (1.38–2.57)	0.58–4.36
<i>FT4 (ng/dL)</i>			
First	286	1.04 ± 0.10	0.85–1.24
Second	251	0.99 ± 0.09	0.82–1.20
Third	234	0.85 ± 0.10	0.67–1.06

The reference estimators [median (interquartile range, IQR) or mean ± standard deviation (SD) according to non-parametric or parametric distribution, respectively] and reference ranges [2.5 and 97.5 percentiles (p2.5-p97.5)] of circulating levels of TSH and FT4 in the reference population are shown. Gestational weeks of each trimester at which samples were withdrawn were 9 (8-9), 15 (14-15) and 36 (36-37) for the first, second and third trimesters, respectively [median (IQR)]. Reference ranges for general population in our laboratory are 0.35-4.94 mIU/L for TSH and 0.70-1.48 ng/dL for FT4. TSH, thyroid-stimulating hormone; FT4, free thyroxine.

Fig 2. Circulating levels of thyroid hormones in the reference population across pregnancy.



The evolution of thyroid-stimulating hormone (TSH) (A) and free thyroxine (FT4) (B) levels in the reference population in the first, second and third trimesters of pregnancy are indicated. The box plots represent the median, interquartile range (IQR) and maximum and minimum values of thyroid hormones at weeks 9, 15 and 36. The P values corresponding to comparisons with first trimester values are shown for second and third trimester values.

Factors influencing thyroid function during pregnancy

In the first trimester, pregnant women with positive thyroid autoimmunity had TSH values that were significantly higher than those with negative thyroid antibodies [1.81 (0.81-2.31) vs. 1.29 (0.86-1.98) mIU/L, median (IQR), $P=0.010$]. However, no differences were observed in FT4 levels in the same period [1.03 ± 0.12 vs. 1.05 ± 0.12 ng/dL] in women with negative thyroid autoimmunity [mean \pm SD, $P=0.157$]. We did not find any differences in thyroid function between women with isolated anti-thyroglobulin antibodies compared to those with anti-TPO positivity. Both women with anti-thyroglobulin positivity, and those with anti-TPO antibodies had significantly higher TSH levels in the first trimester [1.79 (0.80-2.31) mIU/L, median (IQR), $P=0.028$, and 1.84 (0.80-2.67) mIU/L, $P=0.011$, respectively] than those with negative autoimmunity [1.29 (0.86-1.98) mIU/L].

There were no differences in thyroid function, i.e., TSH or FT4 levels, across the study period between participants with an adequate median UIC (i.e., 150-249 mcg/L) and participants with median UIC either <150 mcg/L or \geq 500 mcg/L (not shown). Furthermore, no correlation was observed between UIC and thyroid volume (Spearman's rho: 0.024, P=0.691).

Pregnant women with a BMI \geq 30 showed TSH levels that were significantly higher than those of participants with normal weight in the first trimester [1.78 (1.11-2.21) vs. 1.29 (0.89-1.89) mIU/L, P=0.031]. There were no significant differences in FT4 levels (1.03 \pm 0.10 vs. 1.04 \pm 0.09 ng/dL, P=0.796) nor in thyroid volume (8.5 \pm 2.5 vs. 7.7 \pm 2.7 mL, P=0.127) between these groups during the same pregnancy period. Comparisons were made between all BMI categories, but differences in TSH were significant between obese and normal BMI women only.

When compared to non-smoker participants, smokers showed significantly lower FT4 values (1.02 \pm 0.11 vs. 1.05 \pm 0.09 ng/dL, P=0.031) and higher thyroid volume (8.4 \pm 2.9 vs. 7.6 \pm 2.6 mL, P=0.026) in the first trimester. Differences in TSH levels were not seen between both groups during the same pregnancy trimester [1.45 (0.92-2.32) vs. 1.33 (0.90-1.96) mIU/L, P=0.379].

Thyroid nodules assessed by echography

Echography allowed the detection of thyroid nodules in a total of 115 participants. The overall prevalence was 28.8% (95% CI: 24.4-33.5%). Table 3 depicts a summary of the main features of pregnant women according to the presence/absence of thyroid nodules. When compared to participants without thyroid nodules (n=285), those with nodules (n=115) were significantly older, showed significantly higher

thyroid volume and had significantly lower TSH values repeatedly across the pregnancy period. FT4 levels were significantly higher in the group of participants with nodules only in the first trimester.

Table 3. Mean features of pregnant women stratified according to the presence/absence of thyroid nodules detected by echography.

Variable	Thyroid nodules		p
	Yes (n=115)	No (n=285)	
Age (years)	34.2 ± 3.8	33.0 ± 4.1	0.008
BMI	23.6 ± 4.3	23.9 ± 4.3	0.549
Family history, % (n)	23.5 (27)	18.9 (54)	0.307
Nulliparity, % (n)	49.6 (57)	52.3 (149)	0.623
Previous deliveries	0.6 ± 0.6	0.6 ± 0.7	0.946
Thyroid volume (mL)	10.0 ± 5.2	7.5 ± 2.5	<0.001
UIC (µg/L)	259.0 (127.0–435.0)	240.0 (146.0–404.5)	0.564
Autoimmunity, % (n)	18.3 (21)	18.9 (54)	0.874
Smoking (%)			0.539
Nonsmokers	53	46	
Ex-smokers	27	28.4	
Smokers	20	25.6	
TSH (mIU/L)			
1st trimester	1.14 (0.53–1.75)	1.48 (0.94–2.19)	<0.001
2nd trimester	1.22 (0.66–1.77)	1.45 (1.04–2.05)	0.001
3rd trimester	1.74 (1.08–2.36)	1.93 (1.37–2.58)	0.041
fT4 (ng/dL)			
1st trimester	1.08 ± 0.14	1.03 ± 0.12	<0.001
2nd trimester	1.01 ± 0.10	0.98 ± 0.09	0.079
3rd trimester	0.86 ± 0.09	0.85 ± 0.11	0.730

Unless specified, variables are represented as mean ± standard deviation (SD) or median (interquartile range [IQR]) according to parametric or non-parametric distribution, respectively. Continuous variables were compared using the Student's t or Mann-Whitney U tests according to parametric or non-parametric distribution, respectively. Categorical variables were compared using the chi-square test. TSH, thyroid-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; TRM, trimester; BMI, body mass index; UIC, urinary iodine concentration.

Twenty-four of the 115 pregnant women with thyroid nodules, i.e., 6% of the overall population, had clinically significant nodules. The size of at least one nodule was ≥ 1 cm in 22 of them. The other 2 had multiple thyroid nodules (one woman had 5 nodules and a thyroid volume of 39.8 mL, and the other one had multiple cystic nodules). Women with clinically significant nodules showed a significantly higher thyroid volume (12.4 ± 8.2 vs. 7.5 ± 2.5 mL, $P=0.032$) and consistently lower TSH values throughout pregnancy [0.74 ($0.16-1.57$) vs. 1.48 ($0.94-2.19$) mIU/L, $P=0.011$, 0.64 ($0.13-1.30$) vs. 1.45 ($1.04-2.05$) mIU/L, $P<0.002$, and 0.92 ($0.19-1.74$) vs. 1.93 ($1.37-2.58$) mIU/L, $P<0.001$, in the first, second and third trimesters, respectively] compared to women without nodules. When compared to the RP women, the results were rather similar: women with clinically significant thyroid nodules had higher thyroid volumes and lower TSH values in the three trimesters of pregnancy. Furthermore, in the first trimester, TSH levels were <0.13 mIU/L, i.e., lower than the p2.5 of the RP, in 25% of them.

On the other hand, we detected non-significant thyroid nodules in 91 participants. These women had between 1 and 4 nodules (76.9% of them ≤ 2 nodules), all of them <1 cm. When the pregnant women with non-significant thyroid nodules were compared with those without nodules, the former were significantly older (34.2 ± 3.7 vs. 33.0 ± 4.1 years, $P=0.015$), and showed a higher thyroid volume (9.3 ± 2.8 vs. 7.5 ± 2.5 mL, $P<0.001$) and lower TSH values in the first and second trimesters [1.19 ($0.61-1.75$) vs. 1.48 ($0.94-2.19$) mIU/L, $P=0.002$, and 1.28 ($0.84-1.83$) vs. 1.46 ($1.04-2.05$) mIU/L, $P=0.020$, respectively]. In the first trimester, TSH levels were below the 2.5th percentile of the RP in 3 of them.

Women with clinically significant nodules had consistently lower TSH levels compared to women with non-significant nodules, and the differences were statistically significant in the second and third trimester.

It is important to note that, among the 16 participants who had TSH values below the 2.5th percentile of the RP in the first trimester, 9 of them (56.3%) had thyroid nodules. Furthermore, nodules were clinically significant in 6 cases.

Independent association between TSH and other variables

The multivariate models allowed us to find significant and independent associations between TSH and some of the variables. On the one hand, TSH levels were higher in patients with a BMI ≥ 30 kg/m² than in those whose BMI was < 30 kg/m² in the first trimester ($\beta=0.31$; 95% CI: 0.02-0.61; $p=0.039$). On the other hand, TSH was lower in patients with thyroid nodules than in those without them ($\beta=-0.21$; 95% CI: -0.41--0.01; $p=0.043$). Finally, TSH was inversely related with thyroid volume ($\beta=-0.09$; 95% CI: -0.12, -0.07; $p<0.001$).

Discussion

In this longitudinal study, the reference values of TSH and FT4 in the three pregnancy trimesters have been established for a Northern Spanish population of healthy pregnant women. Furthermore, we demonstrate that thyroid nodules are common among iodine-sufficient pregnant women, with a prevalence close to 30%, and, that they are associated with low TSH values during pregnancy.

The reference ranges for thyroid function found in our study, which are consistent with those obtained in most studies performed in our country or elsewhere,

confirm that there is a decrease in TSH circulating levels when compared to those of non-pregnant women (16, 17, 18, 19, 20, 21). The 97.5th percentile TSH level calculated in our RP in the first trimester, i.e., 4.16 mIU/L, is similar to that proposed by the latest guidelines of the American Thyroid Association, i.e., 4 mIU/L (1). In agreement with previous studies, our data show significant differences in TSH and FT4 values across the pregnancy, with the first one continuously increasing, and the second one continuously decreasing, from the first to the third trimester. There are some facts that should be borne in mind to examine the analytical findings in pregnant women. It is well known that gestational age influences TSH and FT4 reference values (22, 23, 24, 25). It is also accepted that TSH reference values corresponding to the general population are valid for pregnant women until the sixth or seventh week of pregnancy. The lowest TSH value was observed at the end of the first trimester, between weeks 9 and 12, concurrently with the highest peak of hCG (4, 16, 17, 25). Therefore, the assessment of the reference ranges of TSH and FT4 in the pregnancy weeks corresponding to the routine analytical controls of pregnancy performed in our institution should allow us to properly stratify pregnant women as healthy or as having thyroid dysfunction. We determined FT4 levels instead of total T4 or free T4 index, which may be more accurate during pregnancy (1), since FT4 is the determination procedure used in our hospital.

The prevalence of thyroid autoimmunity in our pregnant population was 18.8%. As documented by previous literature, anti-thyroid antibodies were associated with higher TSH values in the first trimester (16, 23). This consistent finding supports that pregnant women with anti-thyroid antibodies should be excluded to establish reference values, a recommendation that is in agreement with the main clinical

guidelines (1, 6, 7). It must be noted that, since 40% of our pregnant women with positive thyroid autoimmunity had isolated anti-thyroglobulin antibodies, which is a fairly high rate, the exclusive assessment of anti-TPO antibodies would substantially underestimate the prevalence of thyroid autoimmunity, at least in our population. In a recent study, the exclusion of the anti-thyroglobulin positive women after having previously excluded women positive for anti-TPO antibodies, did not influence the reference ranges of thyroid hormones (26). However, it is noticeable that in our population, women with anti-thyroglobulin antibodies had similar TSH levels compared to those with anti-TPO antibodies, as well as TSH levels that were higher than those in women with negative autoimmunity. Other studies have also shown higher TSH values and a higher prevalence of thyroid dysfunction in women with anti-thyroglobulin antibodies compared to those with negative antibodies (27, 28).

The median UIC found in our overall population reflects an adequate iodine status according to the WHO classification. The systematic intake of iodine supplements by the participants in our study may explain this result. Whether or not either abnormally low or high UIC are associated with higher TSH values during pregnancy is a matter of controversy. Shi et al. found that pregnant women with UIC above 500 mcg/L had TSH levels higher than those whose UIC was within the appropriate range (29). However, our results are in agreement with others in that there were no differences in maternal TSH and/or FT4 according to iodine status (30, 31). The participants in our study with UIC either <150 mcg/L or ≥ 500 mcg/L showed similar TSH and FT4 levels to those of pregnant women with adequate UIC. Nevertheless, our findings might be explained by the fact that UIC was assessed only once. This practice may not be sufficient to properly categorize pregnant women into

iodine-sufficient or iodine-deficient: on the one hand, the analytical method shows a large intra-individual variability; on the other hand, levels are influenced by recent iodine intake, either in the diet or via iodine-containing supplements (32).

Our results concerning other factors influencing thyroid function in the pregnant population, namely obesity and smoking, are in agreement with the previous literature (4, 25, 30, 33). Pregnant women with a BMI ≥ 30 kg/m² showed first trimester TSH values that were higher than normal weight participants. On the other hand, although there were no differences in TSH levels between pregnant smokers and non-smokers, the former group had higher thyroid volumes and showed lower FT4 levels in the first trimester than the latter.

Studies including thyroid echography to select a RP to establish reference values of thyroid function in pregnant women are scarce. In one of them, 541 Indian pregnant women underwent echography, and those with findings suggestive of thyroiditis (hypogenicity) and/or thyroid nodules were excluded from the calculations (8). The study showed an association between hypogenicity and higher TSH values. Another study, carried out with 466 Iranian pregnant women, used thyroid echography to establish the free thyroxine index (9). For this purpose, the authors excluded pregnant women showing alterations in echogenicity and/or goiter. However, nodular disease was not listed among the exclusion criteria.

In our study, we did exclude pregnant women with clinically significant nodules from the RP, mainly thyroid nodules ≥ 1 cm. We are aware that our criteria to define “clinically significant” thyroid nodules are arbitrary to some extent. The cut-off was based on the ATA clinical guidelines recommendation to evaluate, generally, only nodules >1 cm, since they have a greater potential to be clinically significant thyroid

cancers and also because they could, potentially, alter thyroid function (12, 13). We also categorized the detection of multiple thyroid nodules irrespective of size as clinically significant. We do think that a multinodular thyroid precludes considering these women as healthy. Therefore, they should also be excluded from the RP. The fact that women with clinically significant nodules had consistently lower TSH values across the pregnancy, i.e., in all the three trimesters, lends further support to our approach to exclude them from the calculations to establish the reference ranges of thyroid function.

In the literature, the prevalence of thyroid nodules in iodine-deficient pregnant women ranges between 14.6 and 33.2% (30, 34), and has been associated with older ages and higher parity (10, 11, 34, 35). The prevalence of thyroid nodules in non-pregnant women reported by other authors seems to be rather similar (34, 36). Upon echographic examination, thyroid nodules were detected in roughly 30% of our overall population. Recent studies showed similar prevalences in spite of differences in iodine status between various populations, which were iodine-deficient, and ours (10, 34). We also found an association between thyroid nodules and higher age. However, no association with parity was observed in our population.

In our study, women with thyroid nodules had lower TSH values throughout pregnancy and higher FT4 levels in the first trimester than those without nodules. Previous studies addressing this issue found controversial results. One of them documented similar FT4 but significantly lower TSH levels in women with thyroid nodules as compared to those without nodules, in a cohort of 221 Chinese pregnant women (11). However, Sahin et al. were unable to find significant differences in first trimester TSH levels among pregnant women according to the presence or absence of

thyroid nodules (10). Nevertheless, iodine status constitutes a major difference between these two studies and ours: while mild and severe iodine-deficient pregnant women were recruited for the Chinese and Turkish cohorts, respectively, our cohort consisted of pregnant women belonging to an iodine-sufficient population. A better iodine status favouring autonomous function in pre-existing nodules is a scenario that should not be ruled out, since hormone production in autonomous thyroid nodules depends on the available amount of iodine (1). We should also consider that TSH values in women with thyroid nodules could have been decreased before pregnancy.

The current study highlights that small thyroid nodules, which are usually considered non-significant (13), may influence TSH levels during pregnancy. In our population, pregnant women with such nodules also showed TSH levels that were significantly lower than those of pregnant women in whom an echographic study had discarded the presence of nodules. However, it has to be noted that most women with non-significant nodules had TSH values within the normal reference range. Previous studies considered overall thyroid nodules, i.e., they did not analyze associations with TSH or FT4 levels according to the number and/or size of nodules. Our finding is somehow unexpected, and might be explained by the independent association found between low TSH and high thyroid volume: decreased TSH values in women with non-significant nodules could have been caused by the effect of hCG on a larger amount of thyroid tissue. In any case, more studies in iodine-sufficient populations of pregnant women are warranted to further confirm our findings.

In summary, this is the first time that the association between TSH/FT4 levels and thyroid nodules has been addressed in a cohort of iodine-sufficient pregnant women. We have established reference values and ranges of TSH and FT4 in this

population. This information will allow us to properly categorize pregnant women attending our hospital into dysfunctional or healthy according to thyroid function. Remarkably, thyroid nodules are frequently found in iodine-sufficient pregnant women, and are associated with low TSH values across pregnancy.

Acknowledgments

We want to thank the pregnant women included in the study, and the midwives and obstetricians of the Women's Care Centers of Andraize and Buxtintxuri for their active involvement in the recruitment phase of this study. Thanks to the Navarra Biomed Foundation, especially to Berta Ibáñez, for the methodological advice provided. We thank also Ramón Montes for his critical revision of the final version of this manuscript. This work was supported in part by the “Fundación de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de Navarra”.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist

Address correspondence to:

M Dolores Ollero (MD)

Department of Endocrinology and Nutrition, Complejo Hospitalario de Navarra (CHN).

Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdisNa).

Address: Irunlarrea 3, 31008 Pamplona, Navarra, Spain.

E-mail: md.ollero.garciaagullo@navarra.es

References

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27:315-389.
2. McNeil AR, Stanford PE. 2015 Reporting Thyroid Function Tests in Pregnancy. *Clin Biochem Rev* 36:109-126.
3. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. 2015 Thyroid function in pregnancy: what is normal?. *Clin Chem* 61:704-713.
4. Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, Väärasmäki M, Pouta A, Bloigu A, Järvelin MR, Hartikainen AL, Suvanto E. 2011 Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid* 21:291-298.
5. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, Vaidya B. 2009 Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 94:570-574.
6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. 2012 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2543-2565.
7. Lazarus J, Brown RS, 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* 3:76-94.
8. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S. 2008 Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG* 115:602-606.
9. Azizi F, Mehran L, Amouzegar A, Delshad H, Tohidi M, Askari S, Hedayati M. 2013 Establishment of the trimester-specific range for free thyroxine index. *Thyroid* 23:354-359.
10. Sahin SB, Ogullar S, Ural UM, Ilkkilic K, Metin Y, Ayaz T. 2014 Alterations of thyroid volume and nodular size during and after pregnancy in a severe iodine-deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81:762-768.
11. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. 2002 The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1010-1014.
12. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19: 1167–1214.

13. Haugen BR, Alexander EA, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff K, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2016 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 26: 1–133.
14. Espada Saénz-Torre M, Marzana Sanz I, Unceta Suárez M. 2000 Evaluación de un procedimiento para la determinación de yodo en orina por cromatografía líquida de alta resolución. *Química Clínica* 19: 380-383.
15. World Health Organization. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3 ed. Geneva: WHO, 2007.
16. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VV, Hofman A, Hooijkaas H, Steegers EA, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Visser TJ. 2012 Maternal early pregnancy and newborn thyroid parameters: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 97:646-652.
17. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, Li C, Xu B, Bi L, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Yang L, Fan C, Teng W. 2014 Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women?. *J Clin Endocrinol Metab* 99:73-79.
18. Vila L, Serra-Prat M, Palomera E, Casamitjana R, de Castro A, Legaz G, Barrionuevo C, Garcia AJ, Lal-Trehan S, Muñoz JA, Durán J, Garcia A, Puig-Domingo M. 2010 Reference values for thyroid function tests in pregnant women living in Catalonia, Spain. *Thyroid* 20:221-225.
19. Sastre-Marcos J, Val-Zaballos F, Ruiz-Ginés MÁ, Saura-Montalbán J, Veganzones-Pérez M. 2015 Reference values and universal screening of thyroid function in the first trimester of the population of pregnant women in Toledo (Spain). *Endocrinol Nutr* 62:358-60.
20. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, Lin LX, Sun YN, Chen ZP. 2011 Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74:262-269.
21. Quinn FA, Gridasov GN, Vdovenko SA, Krasnova NA, Vodopianova NV, Epiphanova MA, Schulten M 2005 Prevalence of abnormal thyroid stimulating hormone and thyroid peroxidase antibody-positive results in a population of pregnant women in the Samara region of the Russian Federation. *Clin Chem Lab Med* 43:1223-1226.
22. Dhatt GS, Jayasundaram R, Wareth LA, Nagelkerke N, Jayasundaram K, Darwish EA, Lewis A. 2006 Thyrotrophin and free thyroxine trimester-specific reference intervals in a mixed ethnic pregnant population in the United Arab Emirates. *Clin Chim Acta* 370:147-151.
23. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, Ibáñez-Marco R, Bocanegra-García V, Rivera-Sánchez G.

2009 Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes* 2:237.

24. Cotzias C, Wong SJ, Taylor E, Seed P, Girling J. 2008 A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 137:61-66.

25. Laurberg P, Andersen SL, Hindersson P, Nohr EA, Olsen J. 2016 Dynamics and Predictors of Serum TSH and fT4 Reference Limits in Early Pregnancy: A Study Within the Danish National Birth Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 101:2484-2492.

26. Derakhshan A, Shu H, Broeren MAC, de Poortere RA, Wikström S, Peeters RP, Demeneix B, Bornehag CG, Korevaar TIM. 2018 Reference ranges and determinants of thyroid function during early pregnancy: the SELMA study. *J Clin Endocrinol Metab*. 103: 3548-3556.

27. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, Poppe K. 2013 Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid* 23:1022-1028.

28. Bliddal S, Boas M, Hilsted L, Friis-Hansen L, Tabor A, Feldt-Rasmussen U. 2015 Thyroid function and autoimmunity in Danish pregnant women after an iodine fortification program and associations with obstetric outcomes. *Eur J Endocrinol*. 173:709-718.

29. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, Li C, Xu B, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Fan C, Shan Z, Teng W. 2015 Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1630-1638.

30. Brucker-Davis F, Ferrari P, Gal J, Berthier F, Fenichel P, Hieronimus S. 2012 Iodine status has no impact on thyroid function in early healthy pregnancy. *J Thyroid Res* 2012:168764.

J Thyroid Res 2012:168764.

31. Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Martul P, Castaño L, Rica I. 2013 Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *J Trace Elem Med Biol* 27:302-306.

32. Pearce EN. 2013 Monitoring and effects of iodine deficiency in pregnancy: still an unsolved problem? *Eur J Clin Nutr* 67; 481-484.

33. Männistö T, Hartikainen AL, Vääräsmäki M, Bloigu A, Surcel HM, Pouta A, Järvelin MR, Ruokonen A, Suvanto E. 2012 Smoking and early pregnancy thyroid hormone and anti-thyroid antibody levels in euthyroid mothers of the Northern Finland Birth Cohort 1986. *Thyroid* 22:944-950.

34. Jaén Díaz JI, de Castro FL, Cordero García B, Santillana Balduz F, Sastre Marcos J, Dal Gesso CM. 2008 Thyroid disorders and iodine nutritional status in the first trimester of pregnancy. *Endocrinol Nutr* 55:196-201.

35. Glinoer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P. 1991 Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.* 73:421-427.
36. Knudsen N, Bülow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. 2000 Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:479-485.

5.2 OPTIMIZACIÓN DEL SEGUIMIENTO DE GESTANTES CON ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

5.2.1 Hipótesis

Se considera que las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune tienen más riesgo de desarrollar hipotiroidismo durante la gestación. El valor de la TSH al inicio del embarazo podría determinar el riesgo de aparición de hipotiroidismo gestacional.

5.2.2 Objetivos

Determinar el porcentaje de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva y tirotropina $<2,5$ mUI/L en el primer trimestre que desarrolla hipotiroidismo a lo largo del embarazo, y compararlas con un grupo control de gestantes con autoinmunidad negativa. Optimizar la estrategia de seguimiento de las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune durante la gestación, en función del valor de la TSH al inicio del embarazo.

5.2.3 Artículo

Ollero MD, Pineda J, Martínez de Esteban JP, Toni M, Espada M, Anda E. Optimización del seguimiento de gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018. doi: 10.1016/j.endinu.2018.08.011

OPTIMIZACIÓN DEL SEGUIMIENTO DE GESTANTES CON ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

RESUMEN

Objetivo: Determinar el riesgo de hipotiroidismo en gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune y tirotrópina (TSH) $<2,5$ mUI/L al inicio del embarazo.

Métodos: Estudio prospectivo longitudinal en gestantes de primer trimestre sin antecedentes de patología tiroidea y con TSH en primer trimestre $< 2,5$ mUI/L. Se determinaron TSH, tiroxina libre (T4I) y anticuerpos antiperoxidasa (TPO) y anti tiroglobulina (anti-Tg) en los 3 trimestres. Se comparó la evolución de la función tiroidea y la aparición de hipotiroidismo gestacional (TSH >4 mUI/L), entre las gestantes con autoinmunidad positiva y autoinmunidad negativa.

Resultados: Se incluyeron 300 gestantes con TSH basal $1,3\pm 0,6$ mUI/L (semana gestacional 9). El 17,7% (n=53) tenían autoinmunidad positiva en el primer trimestre. Los títulos de anticuerpos TPO y anti-Tg disminuyeron entre el primer y el tercer trimestre un 76,8% y un 80,7% respectivamente. La evolución de la función tiroidea fue similar en el grupo con autoinmunidad positiva y el grupo con autoinmunidad negativa, y la aparición de hipotiroidismo fue del 1,9% (1/53) y del 2% (5/247) respectivamente. Las gestantes en las que la TSH aumentó por encima de 4 mUI/L (n=6) tenían cifras superiores de TSH basal en comparación con las que mantuvieron TSH ≤ 4 mUI/L a lo largo del embarazo (1,8 vs 1,3 mUI/L; $p=0,047$).

Conclusión: En nuestra población, las mujeres con TSH $<2,5$ mUI/L al inicio del embarazo tienen un riesgo mínimo de desarrollar hipotiroidismo durante la gestación, independientemente de la autoinmunidad tiroidea.

ABSTRACT

Objective: To determine the risk of hypothyroidism in pregnant women with autoimmune thyroid disease and thyrotropin (TSH) $<2,5$ mIU/L at the beginning of pregnancy.

Methods: Prospective longitudinal study of pregnant women with no personal history of thyroid disease, and with TSH <2.5 mIU/L in the first trimester. TSH, free thyroxine (FT4), anti peroxidase (TPO) and anti thyroglobulin (anti-Tg) antibodies were measured in the 3 trimesters of pregnancy. We compared thyroid function throughout pregnancy, and the development of gestational hypothyroidism (TSH >4 mIU/L) among pregnant women with positive thyroid autoimmunity and those with negative autoimmunity.

Results: We included 300 pregnant women with mean baseline TSH 1.3 ± 0.6 mIU/L (9th gestational week). Positive thyroid autoimmunity was detected in 17.7% of women (n = 53) at the first trimester. Between the first and the third trimesters, TPO and anti-Tg antibodies titers decreased 76.8% and 80.7% respectively. Thyroid function during pregnancy was similar among the group with positive autoimmunity and the group with negative autoimmunity, and the development of hypothyroidism was 1.9% (1/53) and 2% (5/247) respectively. Pregnant women in whom TSH increased above 4 mIU/L (n = 6), had higher baseline TSH levels compared to those who maintained TSH ≤ 4 mIU/L during pregnancy (1.8 vs 1.3 mIU/L; p= 0.047).

Conclusion: In our population, women with TSH levels <2.5 mIU/L at the beginning of pregnancy have a minimal risk of developing gestational hypothyroidism regardless of thyroid autoimmunity.

Palabras clave: hipotiroidismo, gestación, enfermedad tiroidea autoinmune, tirotropina

Key words: hypothyroidism, pregnancy, autoimmune thyroid disease, thyrotropin

INTRODUCCION

La prevalencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres gestantes se sitúa entre el 3 y el 18% en los distintos estudios¹, y se asocia a un mayor riesgo de complicaciones materno fetales, fundamentalmente aborto y parto pretérmino^{2,3,4}. Además, las

mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva suelen tener cifras de tirotropina (TSH) más elevadas al inicio del embarazo, comparadas con las que tienen autoinmunidad negativa^{5,6}. La presencia de anticuerpos antiperoxidasa (TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg) en gestantes se ha relacionado con distintos factores, tales como los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune, la edad, la paridad y el déficit o exceso de yodo^{7,8,9}.

Los títulos de los anticuerpos antitiroideos son más elevados en el primer trimestre, y disminuyen considerablemente a lo largo del embarazo, llegando a negativizarse en algunos casos¹⁰. A pesar de esto, se considera que las mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva tienen más riesgo de desarrollar hipotiroidismo durante la gestación, por lo que se aconseja monitorizar la función tiroidea fundamentalmente durante la primera mitad del embarazo^{11,12}.

El objetivo de este trabajo es determinar el porcentaje de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva y TSH <2,5 mUI/L en el primer trimestre que desarrolla hipotiroidismo a lo largo del embarazo, y compararlas con un grupo control de gestantes con autoinmunidad negativa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Se evaluaron de forma prospectiva 400 gestantes de primer trimestre sin antecedentes de patología tiroidea y sin tratamiento farmacológico con influencia en la función tiroidea (amiodarona, litio, levotiroxina, antitiroideos). Las participantes fueron reclutadas de dos centros de atención a la mujer en la primera visita prenatal, y

se evaluaron de forma presencial en el servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona), entre mayo de 2014 y mayo de 2016. En dicha visita se realizó anamnesis y exploración física, ecografía tiroidea y recogida de muestra simple de orina para determinación de yoduria. Se realizaron determinaciones de TSH, tiroxina libre (T4l) y anticuerpos TPO y anti-Tg coincidiendo con los controles analíticos rutinarios de la gestación (semanas gestacionales 9, 15, 25 y 36).

Para el presente trabajo, excluimos a las mujeres con embarazo múltiple (n=14), con nódulos tiroideos >1cm (n=24) y/o a las que presentaron en el primer trimestre $TSH \geq 2,5$ mUI/L (n=62), por lo que la población final incluida fue de 300 gestantes. Se consideró aparición de hipotiroidismo, una elevación de la cifra de TSH por encima de 4 mUI/L en cualquier momento del embarazo.

Se registraron los abortos y partos pretérmino (aquellos ocurridos antes de la semana 37 de gestación) que tuvieron lugar durante el estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra, y todas las gestantes incluidas firmaron el documento de consentimiento informado.

Determinaciones analíticas y estudio ecográfico

Las muestras sanguíneas para la determinación de TSH, T4l, anticuerpos TPO y anti-Tg se analizaron en el laboratorio central del Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona) mediante quimioluminiscencia (método Abbott). Todas las muestras se obtuvieron por la mañana. Para los anticuerpos TPO y anti-Tg, se consideraron positivos los valores por encima del límite superior de la normalidad. Se recogió además el título (valor numérico) de ambos anticuerpos.

La determinación de la yoduria en una muestra simple de orina se realizó en el Laboratorio Normativo de Salud Pública del Gobierno Vasco en Derio, Vizcaya, mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución en fase reversa, utilizando par iónico con detección electroquímica y electrodo de plata (Waters Chromatography, Milford, MA). La información detallada sobre el procedimiento y la validación del método y su precisión intra e interserial ha sido previamente publicada¹³. Las muestras de orina se almacenaron en el biobanco, congeladas a -20°C, debidamente identificadas, hasta ser enviadas para su análisis.

La ecografía tiroidea se realizó en decúbito supino, con el ecógrafo portátil MicroMaxx® (Sonosite, Bothell, WA) con sonda lineal de 5-12 MHz. El volumen tiroideo (mL) se calculó mediante la suma del volumen de ambos lóbulos tiroideos (volumen de cada lóbulo: eje longitudinal (cm) x eje trasversal (cm) x eje anteroposterior (cm) x 0,479).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes para cada una de sus categorías, y las cuantitativas mediante medidas centrales (media, mediana) con medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil).

La normalidad de las variables se evaluó mediante test de Kolmorov-Smirnov. Las cifras de TSH y T4I según positividad en la prueba de autoinmunidad tiroidea se compararon mediante el test paramétrico T-Student o el test no paramétrico de Mann-Whitney, según normalidad. La asociación entre variables categóricas fue evaluada mediante el test X². Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 20. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Características basales de la población

Se incluyeron 300 gestantes en el primer trimestre de embarazo, el 95% caucásicas, que fueron evaluadas en la 10ª semana gestacional (rango 6-18). La mediana de yoduria fue 242 mcg/L (148,5 – 413 mcg/L), consistente con población yodosuficiente según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. El 98,3% de las mujeres recibían suplementos farmacológicos con yoduro potásico en el momento de ser evaluadas (dosis media de yodo $202,6 \pm 30,1$ mcg diarios).

El 17,7% (n=53) de las gestantes tenía autoinmunidad positiva en el primer trimestre. De éstas, el 15,1% (n=8) tenían TPO positivos, el 47,2% (n=25) anti-Tg positivos y 37,7% (n=20) positividad para ambos anticuerpos.

No hubo diferencias basales entre las mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva y aquellas con autoinmunidad negativa (tabla 1).

Tabla 1: Características basales de la población estudiada en el primer trimestre

	Población total (n = 300)	Autoinmunidad positiva (n = 53)	Autoinmunidad negativa (n = 247)	p *
Edad (años)	33,4 ± 4,1	33,4 ± 4,1	33,4 ± 4,1	0,989
IMC	23,7 ± 4,4	23,5 ± 4,5	23,7 ± 4,4	0,739
A familiares (%)	19	24,5	17,8	0,258
Nuliparidad (%)	47,7	37,7	49,8	0,111
N.º hijos previos	0,6 ± 0,7	0,8 ± 0,7	0,6 ± 0,7	0,083
Vol tiroideo (ml)	8,0 ± 2,6	8,4 ± 2,3	7,9 ± 2,7	0,300
Yoduria (mcg/l)	242 (148,5-413,0)	294 (169,8-430,8)	234 (140,5-409,0)	0,114
TSH (mUI/l)	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,6	0,091
T4l (ng/dl)	1,04 ± 0,99	1,04 ± 0,11	1,05 ± 0,10	0,780

Los valores se expresan como media ± desviación estándar a excepción de la yoduria, que se expresa como mediana (P25-P75). La TSH (mUI/L) y T4l (ng/dL) corresponden a la semana gestacional 9, y el volumen tiroideo y la yoduria a la semana gestacional 10. *Valor p entre las gestantes con autoinmunidad positiva y autoinmunidad negativa. A familiares (antecedentes familiares); vol tiroideo (volumen tiroideo).

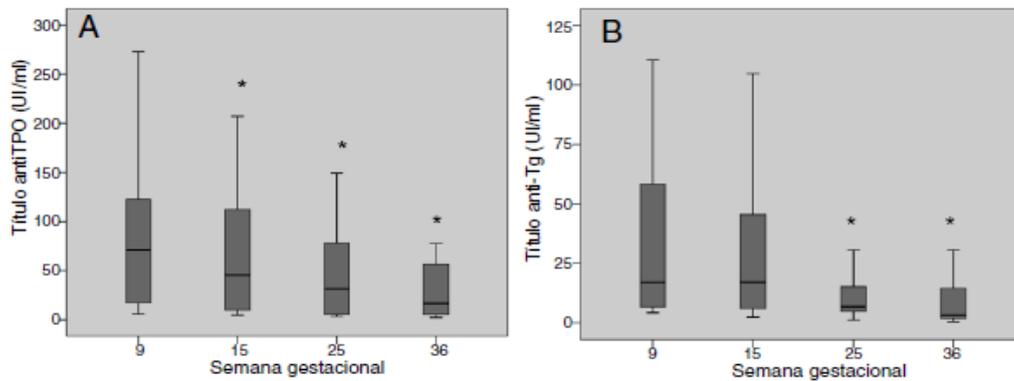
Se analizaron por separado las gestantes con anticuerpos TPO positivos (n=28) y las que presentaron positividad exclusiva para anti-Tg (n=25), y ambos grupos se compararon con la población control con autoinmunidad negativa (n=247). Las mujeres con TPO positivos tenían mayor frecuencia de antecedentes familiares de patología tiroidea que la población control (35,7% vs 17,8%; p=0,024), sin encontrarse diferencias en la edad, la paridad ni en la cifra de TSH basal (TSH $1,4 \pm 0,7$ vs $1,2 \pm 0,6$ mUI/L; p=0,328). Entre las gestantes con positividad exclusiva para anti-Tg y el grupo control no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables anteriores. La TSH basal fue $1,4 \pm 0,7$ mUI/L y $1,2 \pm 0,6$ mUI/L respectivamente (p=0,123).

Evolución de los anticuerpos antitiroideos

Las determinaciones analíticas se realizaron en las siguientes semanas gestacionales (mediana [P25-P75]): semana 9 [8-9] (n=300), semana 15 [14-15] (n=266), semana 25 [25-26] (n=98) y semana 36 [36-37] (n=248).

Los títulos de anticuerpos TPO y anti-Tg disminuyeron a lo largo del embarazo de forma significativa (Fig 1). Entre la primera y la última determinación analítica (semanas gestacionales 9 y 36 respectivamente) los anticuerpos TPO disminuyeron un 76,8%, negativizándose en 6 mujeres (21,4%), y los anti-Tg disminuyeron un 80,7% y se negativizaron en 18 mujeres (40%).

Fig 1. Título de anticuerpos TPO (A) y antitiroglobulina (B) a lo largo de la gestación en las mujeres con autoinmunidad positiva.

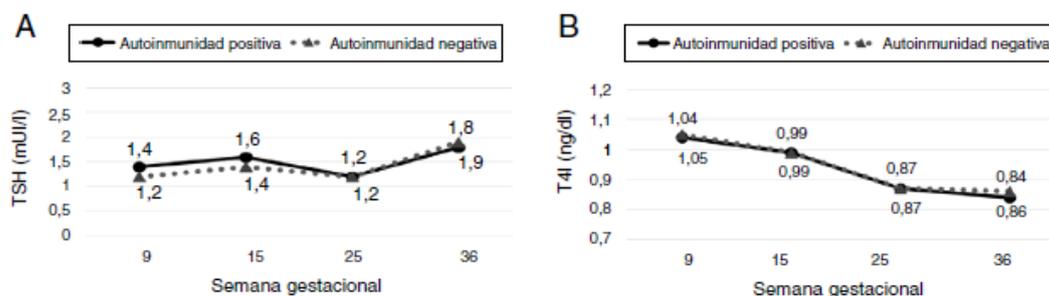


*Valor $p < 0,05$ en relación a la semana gestacional 9. Anticuerpos TPO: anticuerpos anti peroxidasa. Anticuerpos anti-Tg: anticuerpos antitiroglobulina.

Evolución de la función tiroidea y aparición de hipotiroidismo

Las cifras de TSH y T4I a lo largo del embarazo fueron similares en las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune comparadas con las gestantes con autoinmunidad negativa (Fig 2). No hubo diferencias significativas en las concentraciones de TSH y T4I entre ambos grupos en ninguna de las semanas gestacionales en que se realizaron las determinaciones analíticas.

Fig 2. Evolución de las cifras de TSH (A) y T4I (B) a lo largo del embarazo en las gestantes con autoinmunidad positiva y autoinmunidad negativa.



TSH: Tirotropina. T4I: tiroxina libre

Durante el seguimiento, la TSH aumentó por encima de 4 mUI/L en 1 de las 53 gestantes del grupo con autoinmunidad positiva (1,9%), y en 5 de las 247 de las mujeres con autoinmunidad negativa (2%). El hipotiroidismo fue detectado en la semana 15 en 2 gestantes, y en la semana 36 en las otras 4. En ningún caso la TSH aumentó por encima de 5 mUI/L (Tabla 2). Las gestantes que desarrollaron hipotiroidismo (n=6) tenían cifras de TSH superiores al inicio del embarazo en comparación con las mujeres que mantuvieron TSH \leq 4 mUI/L a lo largo del embarazo (TSH 1,8 vs 1,3 mUI/L, $p=0,047$), sin encontrarse otras diferencias significativas.

Tabla 2: Evolución de la función tiroidea en las mujeres que desarrollaron hipotiroidismo durante el seguimiento.

Pac	Autoinmunidad	TSH (mUI/L)			T4l (ng/dl)		
		Sem 9	Sem 15	Sem 36	Sem 9	Sem 15	Sem 36
1	Positiva	2,01	4,07*	—	0,87	1,07	—
2	Negativa	1,64	2,87	4,61	1,15	1,14	0,85
3	Negativa	0,95	2,76	4,51	1,08	0,94	0,86
4	Negativa	1,85	4,11*	—	0,88	0,87	—
5	Negativa	2,45	3,67	4,35	0,86	0,98	0,93
6	Negativa	1,69	1,72	4,45	1,16	1,04	0,91

Valores de TSH (mUI/L) y T4l (ng/dL) en las semanas gestacionales 9, 15 y 36 en las mujeres que desarrollaron hipotiroidismo a lo largo del seguimiento. *Pacientes en las que se inició tratamiento con levotiroxina. Pac: paciente; Sem: semana gestacional.

Durante el seguimiento se produjeron 12 abortos: 1 en el grupo de gestantes con autoinmunidad positiva y 11 en el grupo control (1,9% vs 4,5%; $p=0,387$). La frecuencia de parto pretérmino fue 7,5% y 5,2% respectivamente ($p=0,547$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en las tasas de aborto o parto pretérmino al comparar por separado a las mujeres con TPO positivos y a las que presentaron exclusivamente anti Tg, frente a las gestantes con autoinmunidad negativa.

DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva y TSH $<2,5$ mUI/L al inicio del embarazo, tienen un riesgo mínimo de desarrollar hipotiroidismo, similar al de mujeres con autoinmunidad negativa.

La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva en gestantes es muy variable en los distintos estudios^{1,11}, probablemente debido a los diferentes métodos analíticos empleados, puntos de corte establecidos y características de la población estudiada (etnia, estado de yodación..). En nuestro trabajo, el 17,7% de las gestantes tenían anticuerpos antitiroideos positivos en el primer trimestre, destacando que casi la mitad de ellas tenían positividad exclusivamente para anti-Tg. Aunque la presencia de anticuerpos antitiroideos se ha asociado en algunos estudios con la edad y con la paridad⁷, en nuestro trabajo no hemos encontrado relación entre la presencia de autoinmunidad y dichas variables. Tal y como ha sido descrito previamente^{10,14,15}, los títulos de anticuerpos TPO y anti-Tg disminuyeron alrededor de un 80% a lo largo del embarazo, negativizándose en el 21 y 40% de las mujeres respectivamente. Por tanto, en los casos en los que se considere clínicamente adecuado, el análisis de la autoinmunidad tiroidea debe ser lo más precoz posible en el embarazo, ya que el valor diagnóstico de los anticuerpos antitiroideos en la segunda mitad de la gestación es limitado.

Con respecto a los principales eventos adversos asociados a la autoinmunidad tiroidea (aborto y parto pretérmino) no encontramos diferencias significativas entre las mujeres con anticuerpos positivos comparadas con el grupo control. En este

sentido, hay que recordar que la visita presencial tuvo lugar en la semana gestacional 10 (rango 6-18) por lo que en algunos casos los abortos ya se habrían producido. El hecho de que las mujeres incluidas en este trabajo presentaran una TSH basal $<2,5$ mUI/L (y no desarrollaran hipotiroidismo a lo largo del embarazo) refleja probablemente formas leves o iniciales de enfermedad tiroidea autoinmune.

Se considera que las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune tienen un riesgo aumentado de desarrollar hipotiroidismo en el embarazo, debido a la incapacidad de la glándula tiroidea para responder al aumento de producción hormonal ligado a la gestación¹⁶. Dos estudios previos realizados en gestantes eutiroideas con autoinmunidad positiva encontraron una progresión a hipotiroidismo cercana al 20%^{15, 17}. El riesgo de hipotiroidismo fue mayor en las gestantes con cifras de TSH basal >2 mUI/L y en aquellas con títulos elevados de anticuerpos TPO. Basándose en los resultados de estos trabajos, las guías clínicas recomiendan monitorizar periódicamente la función tiroidea durante el embarazo en las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune^{11, 18,19}. Sin embargo, la aparición de hipotiroidismo en nuestro estudio fue muy baja. Además, en la mayoría de los casos el hipotiroidismo se detectó al final del embarazo, y en todos ellos la cifra de TSH fue inferior a 5 mUI/l. Las principales diferencias entre los trabajos anteriores y el nuestro son, por un lado, el punto de corte de TSH basal de las mujeres incluidas, y por otro, la prevalencia de positividad de los distintos anticuerpos antitiroideos. Con respecto al primer punto, dichos estudios incluyeron mujeres con TSH basal de hasta 4 mUI/L, mientras que en el nuestro, las gestantes con TSH entre 2,5 y 4 mUI/L no fueron incluidas, ya que la mayoría de ellas iniciaron tratamiento con levotiroxina. En lo relativo a los anticuerpos antitiroideos, las gestantes de los estudios de Glinoe et al y

de Negro et al tenían positividad predominantemente para anticuerpos TPO (el 84% y 100% de las mujeres respectivamente) mientras que en nuestra población predominó la positividad para los anti-Tg. Además, a diferencia de los estudios anteriores, nuestra población es yodosuficiente, y un mejor estado de yodación habría podido influir en una menor frecuencia de progresión a hipotiroidismo. Otros dos estudios posteriores también han encontrado una elevada frecuencia de hipotiroidismo en mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune, explicada en gran parte, porque en ambos se definió el hipotiroidismo como una TSH $\geq 2,5$ mUI/L en el primer trimestre, o ≥ 3 mUI/L posteriormente^{20,21}. Nuestros resultados son similares a los de un trabajo reciente realizado en 140 gestantes australianas con TSH basal $< 2,5$ mUI/L, en el que ninguna mujer desarrolló hipotiroidismo gestacional¹⁰.

Conclusiones:

En nuestra población, el riesgo de hipotiroidismo en gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune y TSH $< 2,5$ mUI/L en el primer trimestre es mínimo, y similar al de mujeres con autoinmunidad negativa.

Con los resultados obtenidos se plantea una optimización en el seguimiento de las mujeres eutiroideas con enfermedad tiroidea autoinmune durante el embarazo, en función de los valores de TSH del primer trimestre. De esta manera, se podría seleccionar a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo, y se evitaría monitorizar de forma innecesaria a las que presentan un riesgo muy bajo.

Las gestantes con TSH $< 2,5$ mUI/L no precisarían más estudios, ya que aún en el caso de que tuvieran autoinmunidad positiva (conocida antes del embarazo), el riesgo de desarrollar hipotiroidismo durante la gestación sería mínimo.

En aquellas mujeres con TSH entre 2,5 y 4 mUI/L sería útil determinar los anticuerpos antitiroideos. Si la autoinmunidad es positiva, puede considerarse iniciar tratamiento con levotiroxina (especialmente si hay antecedentes de eventos adversos en embarazos previos, o de tratamientos de reproducción asistida) ¹¹. En cuanto al riesgo de hipotiroidismo en este grupo, nuestro trabajo no permite extraer conclusiones (en el momento del estudio las gestantes con TSH >2,5 mUI/L iniciaban tratamiento con levotiroxina). Sin embargo, en base a los datos de estudios previos, estas mujeres sí tendrían más riesgo de desarrollar hipotiroidismo durante el embarazo, por lo que si no se inicia tratamiento, sería recomendable monitorizar la función tiroidea.

En resumen, las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune y TSH <2,5 mUI/L en el primer trimestre tienen un riesgo mínimo de hipotiroidismo gestacional, por lo que no sería necesario monitorizar la función tiroidea durante el embarazo en estos casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 12. doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30402-3.
2. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011; 342:d2616. doi.org/10.1136/bmj.d2616.
3. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 74:513-9. doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03974.x.
4. He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167:455-64. doi: 10.1530/EJE-12-0379.
5. Moreno-Reyes R, Glinioer D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a

- population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:3694-701. doi.org/10.1210/jc.2013-2149.
6. Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D et al. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract.* 2008; 14:33-9. doi.org/10.4158/EP.14.1.33.
 7. Greer LG, Casey BM, Halvorson LM, Spong CY, McIntire DD, Cunningham FG. Antithyroid antibodies and parity: further evidence for microchimerism in autoimmune thyroid disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205:471.e1-4. doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.060.
 8. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:1630-8. doi.org/10.1210/jc.2014-3704.
 9. Aghajanian P, Spencer CA, Wilson ML, Lee RH, Goodwin TM, Mestman JH. Evaluation of risk-factor-based screening for thyroid peroxidase antibody positivity in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84:417-22. doi.org/10.1111/cen.12782.
 10. Ekinci EI, Chiu WL, Lu ZX, Sikaris K, Churilov L, Bittar I et al. A longitudinal study of thyroid autoantibodies in pregnancy: the importance of test timing. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 82:604-10. doi.org/10.1111/cen.12571.
 11. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27:315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
 12. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 82: 313-26. doi.org/10.1111/cen.12605.
 13. Espada Saéñz-Torre M, Marzana Sanz I, Unceta Suárez M. Evaluación de un procedimiento para la determinación de yodo en orina por cromatografía líquida de alta resolución. *Química Clínica.* 2000; 19: 380-3.
 14. Han SM, Han JH, Park JA, Quinn FA, Park J, Oh E. Longitudinal evaluation of thyroid autoimmunity and function in pregnant Korean women. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51:2295-301. doi.org/10.1515/cclm-2013-0598.
 15. Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:197-204. doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027226.
 16. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003; 9:149-61. doi.org/10.1093/humupd/dmg012.

17. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2587-91. doi.org/10.1210/jc.2005-1603.
18. 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. doi.org/10.1210/jc.2011-2803.
19. Galofré Ferrater JC, Corrales Hernandez JJ, Pérez 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. doi: 10.1016/S1575-0922(09)70556-X.
20. Stoian D, Pantea S, Margan M, Timar B, Borcan F, Craina M et al. Individualized Follow-up of Pregnant Women with Asymptomatic Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17, E88. doi.org/10.3390/ijms17010088.
21. Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:3685-3690. doi.org/10.1210/jc.2016-1803.

6. DISCUSIÓN

En este apartado, se procederá a una discusión individual para cada estudio, seguida de unas conclusiones globales.

6.1. THYROID FUNCTION REFERENCE VALUES IN HEALTHY IODINE-SUFFICIENT PREGNANT WOMEN AND INFLUENCE OF THYROID NODULES ON THYROID-STIMULATING HORMONE AND FREE THYROXINE VALUES

En este estudio longitudinal se han establecido los valores de referencia de la TSH y de la T4I en los tres trimestres del embarazo. Para ello, se ha seleccionado una población de referencia en base a unos estrictos criterios de inclusión, que han incluido la realización de ecografía tiroidea. Asimismo, se ha analizado el estado de yodación, y se han estimado las prevalencias de autoinmunidad tiroidea y de nódulos tiroideos en la totalidad de las gestantes incluidas. La influencia de estos y de otros factores en la función tiroidea ha sido evaluada, destacando que la presencia de nódulos tiroideos se asocia a valores disminuidos de la TSH durante el embarazo.

6.1.1. VALORES DE REFERENCIA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

El objetivo principal de este trabajo fue establecer los intervalos de referencia de los principales parámetros que evalúan la función tiroidea en los tres trimestres del embarazo. Los resultados obtenidos están en concordancia con la mayoría de los estudios realizados en gestantes de otros países, así como de los realizados en distintas poblaciones españolas (16, 17, 31, 42, 99, 100). El P97,5 de la TSH en el primer trimestre ha sido 4,16 mUI/L, muy cercano al punto de corte propuesto por las últimas guías clínicas de la ATA (2).

Al igual que se ha observado en otros estudios, los valores de TSH y T4I se modificaron a medida que avanzó la gestación. Las cifras de TSH fueron más bajas en el primer trimestre y aumentaron de forma significativa en el segundo y tercer trimestre, mientras que los valores de T4I disminuyeron progresivamente a lo largo del embarazo. Es bien sabido que la edad gestacional es un determinante fundamental a la hora de interpretar los valores de TSH y T4I. El haber establecido los intervalos de referencia de la TSH y la T4I en las semanas en que se realizan los controles analíticos rutinarios del embarazo en nuestro medio, nos permitirá clasificar de forma adecuada a las gestantes sanas y a las que presentan disfunción tiroidea en la práctica clínica habitual.

La población de referencia de nuestro trabajo fue rigurosamente seleccionada. Se evaluó de forma presencial a las participantes, incluyendo la realización de una ecografía tiroidea. Pocos estudios han incluido la ecografía para seleccionar a la población de referencia y las variables ecográficas que se han evaluado han sido fundamentalmente la existencia de bocio o las alteraciones de la ecogenicidad (28, 34). En general, la presencia de nódulos tiroideos apenas ha sido tomada en cuenta para establecer los valores de la función tiroidea en la población gestante. En nuestro estudio, excluimos de la población de referencia a las gestantes con bocio y/o con nódulos tiroideos clínicamente significativos, definidos como nódulos mayores de 1cm o múltiples nódulos. Estos criterios se basaron en las guías de manejo del nódulo tiroideo de la ATA que recomiendan, en general, evaluar sólo los nódulos mayores de 1 cm (90, 98). Además, se consideró que las mujeres con múltiples nódulos no podían

definirse como “sanas” desde el punto de vista tiroideo, y por tanto, debían ser excluidas a la hora de establecer los intervalos de referencia. La realización de una ecografía tiroidea permite la detección de bocio y/o nódulos tiroideos no palpables y por tanto, una mejor selección de la población de referencia.

6.1.2. ESTADO DE YODACIÓN

La mediana de la yoduria de la población del estudio fue 242 mcg/L (138,5-415,5 mcg/L), consistente con yodación adecuada según la clasificación de la OMS. En comparación con los datos previos disponibles, se ha constatado que el estado nutricional de yodo de las gestantes de nuestro medio ha mejorado de forma considerable en los últimos años. A pesar de que casi la totalidad de las gestantes consumía suplementos farmacológicos con yodo, el 26,3 % de las gestantes mostraron una yoduria inferior a 150 mcg/L. Este porcentaje resulta inferior al descrito en otras poblaciones de gestantes yodosuficientes (66, 101, 102). Hay que recordar que la UIC refleja la ingesta de yodo reciente y no evalúa las reservas del mismo, por lo que no aporta información acerca del estado nutricional individual de yodo (103). Además el grado de adherencia a los suplementos yodados podría no ser óptimo en algunas gestantes.

Tanto el déficit como el exceso de yodo se han asociado a cifras de TSH más elevadas durante el embarazo (104). En nuestro estudio, al igual que en otros, no hubo diferencias significativas en los valores de TSH o T4I en función de la UIC. Las gestantes

con yoduria <150 mcg/L o con yoduria \geq 500 mcg/L presentaron valores de TSH y T4I similares a los de las mujeres con yoduria adecuada.

6.1.3. AUTOINMUNIDAD TIROIDEA

La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva en nuestra población gestante fue 18,8% (IC 95%: 15,1-23,0%), una de las más altas descritas en los diferentes estudios. Hay que destacar que el 40% de las mujeres con autoinmunidad tiroidea tenían positividad aislada para los anti-Tg. Por tanto, si hubiéramos determinado únicamente los TPO, hubiéramos infraestimado la prevalencia de autoinmunidad en nuestra población de forma considerable. El hecho de que muchos estudios solo analicen la presencia de los TPO, podría explicar al menos en parte, la variación en la prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva entre las distintas poblaciones. Las diferencias entre los ensayos utilizados para la determinación de los anticuerpos son también determinantes, dado que existe una amplia variabilidad tanto en sensibilidad como especificidad, y la estandarización de su determinación es subóptima (50). Otro aspecto a tener en cuenta es el posible efecto del incremento del consumo de yodo como impulsor de la autoinmunidad tiroidea, probablemente relacionado con un aumento de la antigenicidad de la tiroglobulina (105).

La presencia de autoinmunidad tiroidea se asoció a valores más elevados de TSH en el primer trimestre. Este es un hallazgo consistente en la mayoría de los trabajos, y justifica la exclusión de las mujeres con anticuerpos positivos de la población de referencia. Tanto las gestantes con anti-Tg positivos como aquellas con positividad

para los TPO tuvieron valores de TSH superiores a los de las mujeres con autoinmunidad negativa. Aunque en general se considera que los TPO tienen una mayor patogenicidad, los anticuerpos anti-Tg también se han asociado a valores más elevados de TSH y a una mayor prevalencia de disfunción tiroidea en algunos estudios (71, 72).

6.1.4. PREVALENCIA DE NÓDULOS TIROIDEOS

La prevalencia de nódulos tiroideos en la población del estudio fue 28,8% (IC 95%: 24,4-33,5%), similar a la reportada en la población general y en gestantes con yododeficiencia (93, 94, 106). La presencia de nódulos tiroideos se asoció a mayor edad. Sin embargo, no encontramos asociación con la paridad, que también ha sido descrita en algunos trabajos (94, 95).

La mayoría de los nódulos tiroideos detectados fueron menores de 1 cm, habitualmente considerados de escasa significación clínica. El 6% (IC 95%: 3,7-8,3%) de las gestantes tenían nódulos clasificados como clínicamente significativos, principalmente por tratarse de nódulos mayores de 1cm.

6.1.5. INFLUENCIA DE LOS NÓDULOS EN LA FUNCIÓN TIROIDEA

En nuestro estudio, las mujeres con nódulos tiroideos tenían un mayor volumen tiroideo y valores de TSH significativamente más bajos que las gestantes sin nódulos en

los tres trimestres de embarazo. Además, la concentración de T4I en el primer trimestre fue significativamente más elevada en las mujeres con nódulos.

Los estudios previos que han evaluado el efecto de los nódulos en la función tiroidea en gestantes, han mostrado resultados contradictorios (94, 95). En uno de ellos, la presencia de nódulos se asoció a valores disminuidos de TSH, mientras que en el otro, no se encontraron diferencias en la función tiroidea entre las mujeres con nódulos y sin ellos. Ambos estudios fueron realizados en poblaciones con deficiencia de yodo (déficit leve y severo respectivamente), a diferencia del nuestro. En este sentido, un mejor estado de yodación podría favorecer la autonomía tiroidea de nódulos existentes, ya que la producción hormonal de los nódulos tiroideos autónomos depende de la cantidad disponible de yodo.

En nuestro trabajo, tanto la presencia de nódulos clínicamente significativos como la de nódulos no significativos, se asoció a niveles de TSH inferiores. Sin embargo, el efecto en la disminución del valor de la TSH fue más intenso y mantenido en las gestantes con nódulos clínicamente significativos. En este grupo, una cuarta parte de las mujeres tuvieron una cifra de TSH inferior a 0,13 mUI/L (P2,5 de la población de referencia) en el primer trimestre. Además la TSH se mantuvo disminuida durante todo el embarazo. Por el contrario, las mujeres con nódulos no significativos tuvieron un nivel de TSH menor en el primer y segundo trimestre, pero no en el tercero. En la mayoría de estas mujeres, los valores de la TSH, aunque más bajos, se mantuvieron dentro del intervalo de la normalidad.

Estos hallazgos podrían explicarse por la asociación independiente que hemos encontrado entre el valor de la TSH y el volumen tiroideo: las gestantes con nódulos tenían un mayor volumen tiroideo, por lo que la disminución de la TSH en estas mujeres podría representar el estímulo de la hCG en una mayor cantidad de tejido tiroideo. Además, no podemos descartar la posibilidad de que las mujeres con nódulos, especialmente los de mayor tamaño, tuvieran valores de TSH disminuidos de forma previa al embarazo.

6.2 OPTIMIZACIÓN DEL SEGUIMIENTO DE GESTANTES CON ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

En este estudio, se ha comparado la evolución de la función tiroidea en las gestantes con un valor de TSH $<2,5$ mUI/L en el primer trimestre, según la presencia o no de autoinmunidad tiroidea positiva. Los resultados han mostrado que las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune y valores de TSH $<2,5$ mUI/L al inicio del embarazo, tienen un riesgo mínimo de desarrollar hipotiroidismo gestacional, similar al de las gestantes con autoinmunidad negativa.

6.2.1 EVOLUCIÓN DE LOS ANTICUERPOS Y DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

Los títulos de los anticuerpos TPO y anti-Tg disminuyeron de forma significativa a lo largo del embarazo, llegando a negativizarse en el 21,4 y el 40% de las mujeres respectivamente. Esto ha sido previamente descrito, y se atribuye al estado de

inmunotolerancia que tiene lugar en el embarazo (107). La consecuencia práctica es que en los casos en los que se considere indicado, la autoinmunidad tiroidea debe determinarse de forma precoz, preferiblemente en el primer trimestre. El valor diagnóstico de los anticuerpos antitiroideos en la segunda mitad del embarazo es limitado.

Los valores de TSH y de T4I a lo largo del embarazo fueron similares en el grupo de gestantes con autoinmunidad positiva y el grupo de mujeres con autoinmunidad negativa. No hubo diferencias en las concentraciones de la TSH ni de la T4I en ninguna de las semanas gestacionales en que se realizaron las determinaciones analíticas.

6.2.4 EVENTOS ADVERSOS

No se encontraron diferencias en la frecuencia de abortos o partos pretérmino entre las mujeres con autoinmunidad positiva y el grupo control. Ambas complicaciones se han relacionado de forma consistente con la autoinmunidad tiroidea (9, 10). Varias razones podrían explicar los resultados de nuestro estudio en este sentido. En primer lugar, la visita presencial tuvo lugar en la 10ª semana gestacional, por lo que en algunos casos los abortos ya se habrían producido. La tasa de aborto espontáneo en el primer trimestre se sitúa alrededor del 15%, y la mayoría de ellos se producen antes de la semana 9 (108). Otro hecho importante es que en el grupo de las mujeres con autoinmunidad tiroidea, el 47,2% tenían positividad aislada para anticuerpos anti-Tg. Tanto los TPO como los anti-Tg se han relacionado con complicaciones materno-fetales, pero el papel patogénico de los primeros está más

establecido. Por último, las mujeres incluidas en el estudio tenían una TSH basal $<2,5$ mUI/L y no desarrollaron hipotiroidismo, lo que seguramente refleja formas leves o iniciales de enfermedad tiroidea autoinmune.

6.2.5 APARICIÓN DE HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL

La aparición de hipotiroidismo gestacional en el estudio fue muy baja (2%), y similar en el grupo de gestantes con autoinmunidad positiva y el grupo con autoinmunidad negativa. Además, la mayoría de los hipotiroidismos se detectaron en la semana 36, y los valores de TSH oscilaron entre 4,1 y 4,6 mUI/L, por lo que el impacto clínico en la gestación probablemente sea mínimo, o incluso inexistente.

Dos trabajos previos reportaron una frecuencia aproximada del 20% de desarrollo de hipotiroidismo gestacional en mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune (75, 76). La principal diferencia entre estos estudios y el nuestro, fue el valor de la TSH al inicio del embarazo. En ambos se incluyeron gestantes con una TSH inicial de hasta 4 mUI/L, mientras que en el nuestro, el punto de corte de la TSH fue $<2,5$ mUI/L. Otro aspecto a tener en cuenta es la predominancia de los TPO en dichos trabajos, frente a los anti-Tg en nuestra población. Si tenemos en cuenta que las mujeres con más riesgo de hipotiroidismo fueron aquellas con TSH basal >2 mUI/L y con títulos elevados de TPO, los resultados son concordantes con los de nuestro estudio. Además, un mejor estado de yodación podría haber influido en una menor progresión a hipotiroidismo en nuestra población. Nuestros resultados son similares a los de un estudio reciente realizado en 140 gestantes australianas con enfermedad

tiroidea autoinmune y TSH basal $<2,5$ mUI/L, en el que ninguna mujer desarrolló hipotiroidismo gestacional (73).

6.2.6 ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO EN MUJERES CON ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

En base a los resultados de este trabajo, se propone una estrategia de seguimiento de las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune durante el embarazo, en función de los valores de la TSH en el primer trimestre. Las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva con un valor de TSH $<2,5$ mUI/L en el primer trimestre no precisarían seguimiento durante el embarazo, ya que el riesgo de desarrollar hipotiroidismo sería mínimo. En las gestantes con TSH entre 2,5 y 4 mUI/L, las guías clínicas recomiendan considerar iniciar tratamiento con levotiroxina, especialmente si hay antecedentes de resultados obstétricos desfavorables o tratamientos de reproducción asistida (2). En cuanto al riesgo de hipotiroidismo en este grupo, nuestro trabajo no permite sacar conclusiones, ya que las mujeres con TSH $\geq 2,5$ mUI/L recibieron tratamiento con levotiroxina y por tanto, no fueron incluidas en el estudio. Sin embargo, en base a los resultados de estudios previos, estas mujeres podrían tener un riesgo aumentado de hipotiroidismo gestacional por lo que si no se inicia tratamiento, sería recomendable monitorizar la función tiroidea durante el embarazo.

La implementación de esta estrategia permite seleccionar a las mujeres con mayor riesgo de aparición de hipotiroidismo gestacional, y evita la monitorización innecesaria de las gestantes que presentan un riesgo muy bajo.

7. CONCLUSIONES

1. Los intervalos de referencia de la TSH en las gestantes de nuestra población son 0,13-4,16 mUI/L, 0,31-3,73 mUI/L y 0,58-4,36 mUI/L en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente.
2. Los intervalos de referencia de la T4l son 0,85-1,24 ng/dL, 0,82-1,20 ng/dL y 0,67-1,06 ng/dL en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente.
3. Disponer de intervalos de referencia propios para evaluar la función tiroidea durante el embarazo, permitirá un diagnóstico preciso de la disfunción tiroidea gestacional.
4. El estado nutricional de yodo de las gestantes de nuestro medio ha mejorado en los últimos años, siendo en la actualidad una población yodosuficiente.
5. La prevalencia de nódulos tiroideos es 28,8% y su presencia se asocia a valores disminuidos de TSH durante todo el embarazo, y a concentraciones más elevadas de T4l en el primer trimestre.
6. La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva en gestantes es 18,8%, y se asocia a valores de TSH más elevados en el primer trimestre.
7. Las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune y valores de TSH $<2,5$ mUI/L al inicio del embarazo, tienen un riesgo mínimo de desarrollar hipotiroidismo

gestacional, similar al de las gestantes con autoinmunidad negativa, por lo que no precisan monitorización de la función tiroidea durante el resto del embarazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. 2011 Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 25:927-943.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27:315-389.
3. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. 2005 *Obstet Gynecol*. 105: 239-45.
4. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, Morris JM, Roberts CL. Association and predictive accuracy of high serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. 2012 *J Clin Endocrinol Metab*. 97: 3115-3122.
5. Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016 *Thyroid* 26:580-590.
6. Turunen S, Vääräsmäki M, Männistö T, Hartikainen AL, Lahesmaa-Korpinen AM, Gissler M, Suvanto E. Pregnancy and Perinatal Outcome Among Hypothyroid Mothers: A Population-Based Cohort Study. 2019 *Thyroid* 29:135-141.
7. Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2018 Dec 31. [Epub ahead of print]
8. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. 2018 *Lancet Diabetes Endocrinol*. 6:575-586.
9. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. 2011 *Clin Endocrinol (Oxf)*. 74:513-519.
10. He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. 2012 *Eur J Endocrinol*. 167:455-464.
11. Vila LL, Velasco I, González S, Morales F, Sanchez E, Laila JM et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. 2012 *Endocrinol Nutr*. 59: 547-560.
12. Glinoer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? 1999 *Thyroid* 9:631-635.
13. Galofré JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy. 2009 *J Women's Health* 18: 1847-1856.
14. Santiago Fernández P, González-Romero S, Martín Hernández T, Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramírez MC. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de Consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). 2015 *Semergen* 41: 315-323.
15. Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, Vääräsmäki M, Pouta A, Bloigu A, Järvelin MR, Hartikainen AL, Suvanto E. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. 2011 *Thyroid* 21:291-298.
16. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VV, Hofman A, Hooijkaas H, Steegers EA, Tiemeier H, Bongers-Schokking

- JJ, Visser TJ. Maternal early pregnancy and newborn thyroid parameters: the Generation R Study. 2012 *J Clin Endocrinol Metab.* 97:646-652.
17. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, Li C, Xu B, Bi L, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Yang L, Fan C, Teng W. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women?. 2014 *J Clin Endocrinol Metab.* 99:73-79.
 18. Laurberg P, Andersen SL, 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. 2016 *J Clin Endocrinol Metab.* 101:2484-2492.
 19. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Jnicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. 2004 *Thyroid*; 14: 1084-1090.
 20. Stricker RT, 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. 2007 *Eur J Endocrinol.* 157: 509-514.
 21. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. 2012 *J Clin Endocrinol Metab.* 97:2543-2565.
 22. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. 2014 *Eur Thyroid J.* 3:76-94.
 23. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Aziziz F, Mestman J et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. 2011 *Thyroid* 21: 1081-1125.
 24. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen. The referente range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. 2004 *J Med Screen.* 11: 170-174.
 25. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. 2001 *Ann Clin Biochem* 38: 329-332.
 26. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. 2007 *Ther Drug Monit.* 29:553-559.
 27. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, Ibáñez-Marco R, Bocanegra-García V, Rivera-Sánchez G. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. 2009 *BMC Res Notes* 2:237.
 28. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. 2008 *BJOG* 115:602-606.
 29. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein P, D'Alton ME; FaSTER

- Research Consortium. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. 2008 *Am J Obstet Gynecol*. 199:62.e1-6.
30. Lorena Mosso, Alejandra Martínez, María Paulina Rojas, Gonzalo Latorre, Paula Margozzini, Trinidad Lyng, Jorge Carvajal, Claudia Campusano, Eugenio Arteaga, Laura Boucai. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: The influence of body mass index. 2016 *Clin Endocrinol (Oxf)*. 85: 942–948.
 31. Vila L, Serra-Prat M, Palomera E, Casamitjana R, de Castro A, Legaz G, Barrionuevo C, Garcia AJ, Lal-Trehan S, Muñoz JA, Durán J, Garcia A, Puig-Domingo M. Reference values for thyroid function tests in pregnant women living in Catalonia, Spain. 2010 *Thyroid* 20:221-225.
 32. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. 2009 *Eur J Endocrinol*. 160:791-7.
 33. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal? 2015 *Clin Chem*. 61:704-713.
 34. Azizi F, Mehran L, Amouzegar A, Delshad H, Tohidi M, Askari S, Hedayati M. Establishment of the trimester-specific range for free thyroxine index. 2013 *Thyroid* 23:354-359.
 35. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. 1982 *Acta Endocrinologica* 101:531.
 36. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, Goodwin TM. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. 2009 *Am J Obstet Gynecol* 200:260.e1-260.e6.
 37. McNeil AR, Stanford PE. Reporting Thyroid Function Tests in Pregnancy. 2015 *Clin Biochem Rev* 36:109-126.
 38. Wang Q, Yu B, Huang R, Cao F, Zhu Z, Sun D, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: the advantage of self-sequential longitudinal reference intervals. 2011 *Arch Med Sci*. 7: 679-684.
 39. Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E et al. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. 2011 *Endocrinol Nutr*. 58: 62-67.
 40. García de Gadiana RL, Gonzalez Morales M, Martín-Ondarza González MC, Martín García E, Martínez Uriarte J 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. 2010 *Endocrinol Nutr*. 57:290-295.
 41. Lombardo Grifol M, Gutierrez Menéndez ML, Garcia Menéndez L, Valdazo Revenga MV. Valores de referencia y estudio de la variabilidad de hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo. 2013 *Endocrinol Nutr*. 60: 549-554.
 42. Sastre-Marcos J, Val-Zaballos F, Ruiz-Ginés MÁ, Saura-Montalbán J, Veganzones-Pérez M. Valores de referencia y cribado universal de la función tiroidea en el primer trimestre de la población de mujeres gestantes del área de Toledo. 2015 *Endocrinol Nutr*. 62:358-360.

43. Diaz-Soto G, Largo E, Alvarez-Colomo C, Martinez-Pino I, de Luis D. Valores de referencia y cribado universal de la disfunción tiroidea en la mujer gestante. 2014 *Endocrinol Nutr.* 61:336-338.
44. Aller-Granda J, Rabal Artal A. Valores de referencia de tirotopina en el primer trimestre de embarazo. 2013 *Endocrinol Nutr.* 60:405-406.
45. Ruiz Ochoa D, Piedra León M, Lavín Gómez BA, Baamonde Calzada C, García Unzueta MT, 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. 2017 *Rev Argent Endocrinol Metab.* 54:21-28.
46. Alvarez Ballano D, Bandrés Nivelá MO, Gracia Ruiz ML, Ilundain González A, de Diego García P, Blasco Lamarca Y, Mañas Martínez AB, García-González E, Rello Varas L, Sancho Serrano MA, Puente Lanzarote JJ. 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. 2019 *Clin Invest Gin Obst.* 46:21-27.
47. Ortega Carpio A, Vázquez Rico I, Castaño López MA, Duarte González L, Montilla Alvaro M, Ruiz Reina A. Intervalos de referencia de la tirotopina durante la gestación en la provincia de Huelva. 2018 *Semergen.* 44:372-379.
48. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, Basterrechea M, Blarduni E, Ramón R, Guxens M, Foradada CM, Ballester F, Ibarluzea J, Sunyer J. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. 2010 *Epidemiology.* 2010 21:62-9.
49. Donnay Candil S, Oleaga Alday A, Álvarez-García E. Valores de referencia de TSH en población gestante española. ¿Podemos unificar criterios? 2019 *Endocrinol Diabetes Nutr.* 66:124-131.
50. Demers LM and Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. 2003 *Thyroid* 13: 33-44.
51. Niwattisaiwong S, Burman KD, Li-Ng M. Iodine deficiency: Clinical implications. 2017 *Cleve Clin J Med.* 84:236-244.
52. Marco A, Vicente A, Castro E, Perez CE, Rodriguez O, Merchan MA, Sastre J, Cánovas B, Maqueda E, Peña V, López J. Patterns of iodine intake and urinary iodine concentrations during pregnancy and blood Thyroid-Stimulating hormone concentrations in the newborn progeny. 2010 *Thyroid* 20: 1295-1299.
53. WHO/UNICEF. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. Joint statement of the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
54. Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S. Suplementación con yodo durante el embarazo y la lactancia. Toma de posición del Grupo de Trabajo de Trastornos relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2014 *Endocrinol Nutr.* 61:27-34.

55. World Health Organization. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3 ed. Geneva: WHO, 2007.
56. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. 2015 *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3:286-95.
57. Zimmermann MB, Gizak M, Abbott K, Andersson M, Lazarus JH. Iodine deficiency in pregnant women in Europe. 2015 *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3: 672-674.
58. Caldwell KL, Pan Y, Mortensen ME, Makhmudov A, Merrill L, Moye J. Iodine status in pregnant women in the National Children's Study and in U.S. Women (15-44 years), National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2010. 2013 *Thyroid* 23: 927-937.
59. De Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H. Iodine status Worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva: WHO, 2004.
60. Gonzalez Mateo MC, Fernández Fernández M, Valdazo Revenga V, García Menéndez L, Díez Hernández A, Rodríguez Rodríguez R. Valoración del estado de nutrición yódica y niveles de tiroxinemia en mujeres embarazadas de diferentes áreas geográficas de Castilla y León. 2011 *Endocrinol Nutr.* 58: 416-421.
61. Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Martul P, Castaño L, Rica I. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. 2013 *J Trace Elem Med Biol* 27:302-306.
62. Menendez Torre E, Larrañaga Azcárate C, Forga Llenas L, Roche Roche M, Rico Martín B, Goñi Iriarte MJ. Estudio del estado nutricional del yodo en mujeres embarazadas del área sanitaria de Pamplona. 2006 *Endocrinol Nutr* 53: 124-125.
63. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, Li C, Xu B, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Fan C, Shan Z, Teng W. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. 2015 *J Clin Endocrinol Metab* 100:1630-1638.
64. Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, Grun JP, Kinthaert J, Lejeune B. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. 1995 *J Clin Endocrinol Metab.* 80: 258-269.
65. Brucker-Davis F, Ferrari P, Gal J, Berthier F, Fenichel P, Hieronimus S. Iodine status has no impact on thyroid function in early healthy pregnancy. 2012 *J Thyroid Res* 2012:168764.
66. Ruiz Ochoa D, Piedra León M, Lavín Gómez BA, Baamonde Calzada C, García Unzueta MT, Amado Señarís JA. Influencia del estado de yodación sobre la función tiroidea materna durante la gestación. 2017 *Endocrinol Diabetes Nutr.* 64:331-333.
67. Greer LG, Casey BM, Halvorson LM, Spong CY, McIntire DD, Cunningham FG. Antithyroid antibodies and parity: further evidence for microchimerism in autoimmune thyroid disease. 2011 *Am J Obstet Gynecol.* 205:471.e1-4.
68. Aghajanian P, Spencer CA, Wilson ML, Lee RH, Goodwin TM, Mestman JH. Evaluation of risk-factor-based screening for thyroid peroxidase antibody positivity in pregnancy. 2016 *Clin Endocrinol (Oxf).* 84:417-422.

69. Moreno-Reyes R, Glinoeer D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. 2013 *J Clin Endocrinol Metab.* 98:3694-3701.
70. Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D et al. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. 2008 *Endocr Pract.* 14:33-39.
71. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, Poppe K. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? 2013 *Thyroid* 23:1022-1028.
72. Bliddal S, Boas M, Hilsted L, Friis-Hansen L, Tabor A, Feldt-Rasmussen U. Thyroid function and autoimmunity in Danish pregnant women after an iodine fortification program and associations with obstetric outcomes. 2015 *Eur J Endocrinol.* 173:709-718.
73. Ekinci EI, Chiu WL, Lu ZX, Sikaris K, Churilov L, Bittar I et al. A longitudinal study of thyroid autoantibodies in pregnancy: the importance of test timing. 2015 *Clin Endocrinol (Oxf).* 82:604-610.
74. Poppe K, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. 2003 *Hum Reprod Update.* 9:149-161.
75. Glinoeer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. 1994 *J Clin Endocrinol Metab.* 79:197-204.
76. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. 2006 *J Clin Endocrinol Metab.* 91:2587-2591.
77. Galofré Ferrater JC, Corrales Hernandez JJ, Pérez 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. 2009 *Endocrinol Nutr.* 56: 85-91.
78. Korevaar TI, Medici M, de Rijke YB, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VW, Hofman A, Ross HA, Visser WE, Hooijkaas H, Steegers EA, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Visser TJ, Peeters RP. Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the Generation R study. 2013 *J Clin Endocrinol Metab.* 98:3678-3686.
79. Veltri F, Belhomme J, Kleynen P, Grabczan L, Rozenberg S, Pepersack T, Poppe K. Maternal thyroid parameters in pregnant women with different ethnic backgrounds: Do ethnicity-specific reference ranges improve the diagnosis of subclinical hypothyroidism? 2017 *Clin Endocrinol (Oxf).* 86:830-836.
80. Gowachirapant S, Melse-Boonstra A, Winichagoon P, Zimmermann MB. Overweight increases risk of first trimester hypothyroxinaemia in iodine-deficient pregnant women. 2014 *Matern Child Nutr.* 10:61-71.
81. Derakhshan A, Shu H, Broeren MAC, de Poortere RA, Wikström S, Peeters RP, Demeneix B, Bornehag CG, Korevaar T. Reference ranges and determinants of thyroid function during early pregnancy: the SELMA study. 2018 *J Clin Endocrinol Metab.* 103: 3548-3556.

82. Männistö T, Hartikainen AL, Vääräsmäki M, Bloigu A, Surcel HM, Pouta A, Järvelin MR, Ruokonen A, Suvanto E. Smoking and early pregnancy thyroid hormone and anti-thyroid antibody levels in euthyroid mothers of the Northern Finland Birth Cohort 1986. 2012 *Thyroid* 22:944-950.
83. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, Vaidya B. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. 2009 *J Clin Endocrinol Metab* 94:570-574.
84. Dhatt GS, Jayasundaram R, Wareth LA, Nagelkerke N, Jayasundaram K, Darwish EA, Lewis A. Thyrotrophin and free thyroxine trimester-specific reference intervals in a mixed ethnic pregnant population in the United Arab Emirates. 2006 *Clin Chim Acta* 370:147-151.
85. Cotzias C, Wong SJ, Taylor E, Seed P, Girling J. A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy. 2008 *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 137:61-66.
86. Ashoor G, Muto O, Poon LC, Muhaisen M, Nicolaidis KH. Maternal thyroid function at gestational weeks 11-13 in twin pregnancies. 2013 *Thyroid*. 23:1165-1171.
87. Springer D, Bartos V, Zima T. Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems. 2014 *Scand J Clin Lab Invest*. 74:95-101.
88. Bestwick JP, John R, Maina A, Guaraldo V, Joomun M, Wald NJ, Lazarus JH. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). 2014 *Clin Chim Acta*. 430:33-37.
89. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, De Grande LAC, Reynders D, Das B, Faix JD, MacKenzie F, Decallonne B, Hishinuma A, Lapauw B, Taelman P, Van Crombrugge P, Van den Bruel A, Velkeniers B, Williams P; IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests (C-STFT). Harmonization of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Measurements Paves the Way for the Adoption of a More Uniform Reference Interval. 2017 *Clin Chem*. 63:1248-1260.
90. Haugen BR, Alexander EA, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff K, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. 2016 *Thyroid* 26: 1–133.
91. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. 2009 *Eur J Clin Invest* 39:699–706.
92. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. 2004 *Thyroid*. 14:926-932.
93. Jaén Díaz JI, de Castro FL, Cordero García B, Santillana Balduz F, Sastre Marcos J, Dal Gesso CM. Thyroid disorders and iodine nutritional status in the first trimester of pregnancy. 2008 *Endocrinol Nutr* 55:196-201.
94. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. 2002 *J Clin Endocrinol Metab* 87:1010-1014

95. Sahin SB, Ogullar S, Ural UM, Ilkkilic K, Metin Y, Ayaz T. Alterations of thyroid volume and nodular size during and after pregnancy in a severe iodine-deficient area. 2014 *Clin Endocrinol (Oxf)* 81:762-768.
96. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. 1991 *J Clin Endocrinol Metab.* 73:421-427.
97. Espada Saéñz-Torre M, Marzana Sanz I, Unceta Suárez M. Evaluación de un procedimiento para la determinación de yodo en orina por cromatografía líquida de alta resolución. 2000 *Química Clínica* 19: 380-383.
98. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. 2009 *Thyroid* 19: 1167–1214.
99. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, Lin LX, Sun YN, Chen ZP. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. 2011 *Clin Endocrinol (Oxf)* 74:262-269.
100. Quinn FA, Gridasov GN, Vdovenko SA, Krasnova NA, Vodopianova NV, Epiphanova MA, Schulten M. Prevalence of abnormal thyroid stimulating hormone and thyroid peroxidase antibody-positive results in a population of pregnant women in the Samara region of the Russian Federation. 2005 *Clin Chem Lab Med* 43:1223-1226.
101. Torres MT, Francés L, Vila L, Manresa JM, Falguera G, Prieto G, Casamitjana R, Toran P and the IODEGEST study group. Iodine nutritional status of women in their first trimester of pregnancy in Catalonia. 2017 *BMC Pregnancy Childbirth* 17: 249-257.
102. Menéndez Torre E, Delgado Alvarez E, Rabal Artal A, Suárez Gutiérrez L, Rodríguez Caballero MG, Ares Blanco J, Díaz Naya L, Fernández Fernández JC. Iodine nutrition in pregnant women from Oviedo area. Is iodine supplementation necessary? 2014 *Endocrinol Nutr.* 61:404-409.
103. Pearce EN. Monitoring and effects of iodine deficiency in pregnancy: still an unsolved problem? 2013 *Eur J Clin Nutr* 67; 481-484.
104. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. 2016 *Am J Clin Nutr.* 104 918S-23S.
105. Latrofa F, Fiore E, Rago T, Antonangeli L, Montanelli L, Ricci D, Provenzale MA, Scutari M, Frigeri M, Tonacchera M, Vitti P. Iodine contributes to thyroid autoimmunity in humans by unmasking a cryptic epitope on thyroglobulin. 2013 *J Clin Endocrinol Metab.* 98:E1768-1774.
106. Knudsen N, Bülow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. 2000 *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:479-485.

107. Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. 2013 J Thyroid Res. 182472.
108. Pinar MH, Gibbins K, He M, Kostadinov S, Silver R. Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies. 2018 Fetal Pediatr Pathol. 37:191-209.

9. ANEXO

9.1. CARTAS DE ACEPTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

THYROID - Decision on Manuscript ID THY-2018-0324.R2

23-Jan-2019

Dear Dr. Ollero:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Thyroid function reference values in healthy iodine-sufficient pregnant women and influence of thyroid nodules on thyroid-stimulating hormone and free thyroxine values" for publication in Thyroid.

A file that includes some formal edits of the final manuscript is attached for your information.

The following step needs your careful and immediate attention:

It is key to receive the copyright assignment form in order to complete the acceptance of your manuscript.

You will receive an E Mail, sent to the E Mail of record, requesting you to click on a link to Manuscript Central (<http://mc.manuscriptcentral.com/thyroid>). You should use the link to go directly to your Author Center in order to complete the copyright form. Then click on "Manuscripts with Decisions" and look for the copyright form under the most recently accepted manuscript.

Delay in receiving the copyright form will greatly delay publication since we do not have the resources to monitor this process in a timely fashion.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of Thyroid, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Peter Kopp, MD
Editor
Thyroid

Apreciada Dr. Ollero Garcia-Agullo:

Le comunicamos que su manuscrito "TITULO: Optimización del seguimiento de gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune. Title: Optimization of the follow-up of pregnant women with autoimmune thyroid disease." (Ref. ENDINU-D-18-00167R1) ha sido aceptado para su publicación en Endocrinología, Diabetes y Nutrición.

Recuerde que en su momento le remitiremos las pruebas de autor en formato pdf a esta misma dirección electrónica.

Reciba un cordial saludo,

Endocrinología, Diabetes y Nutrición

9.2. FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS Y ÁREAS TEMÁTICAS CORRESPONDIENTES A LAS PUBLICACIONES QUE SE RECOGEN EN LA TESIS

9.2.1. Revista Thyroid, ISSN: 1050-7256.

Factor de impacto: 7,557

Área temática: Endocrinology & Metabolism

9.2.2. Revista Endocrinología, Diabetes y Nutrición, ISSN: 2530-0164

Factor de impacto: 1,268

Área temática: Endocrinology & Metabolism