

Artículo original

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y tiroxina libre en gestantes en una muestra de población colombiana

Myriam Vanessa Rueda Galvis  ¹, Carlos Alfonso Builes Barrera ¹,
Jorge Hernando Donado Gómez ²

¹Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Cómo citar: Rueda Galvis MV, Builes Barrera CA, Donado Gómez JH. Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y tiroxina libre en gestantes en una muestra de población colombiana. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e945. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.945>

Recibido: 30/Marzo/2025

Aceptado: 25/Septiembre/2025

Publicado: 27/Febrero/2026

Resumen

Introducción: durante el embarazo, se producen múltiples cambios hormonales en el eje tiroideo, lo que puede predisponer a trastornos hormonales y asociarse con desenlaces materno-fetales adversos. Las asociaciones internacionales indican que los niveles normales de *TSH* son entre 0,1 y 4,0 mUI/L; sin embargo, estos valores pueden variar según la raza, la ubicación geográfica y la suficiencia de yodo, entre otros factores,

Objetivo: determinar los intervalos de referencia de la hormona tiroestimulante (*TSH*) y la tiroxina libre (T4L) en gestantes colombianas.

Materiales y métodos: estudio observacional de corte transversal. Se analizaron los registros de 729 gestantes colombianas con mediciones concurrentes de *TSH* y T4L. Se excluyeron aquellas con antecedentes de enfermedad tiroidea, tratamiento con hormona tiroidea o presencia de anticuerpos a-TPO positivos. Los intervalos de referencia se calcularon siguiendo las recomendaciones del CLSI/IFCC C28-A3 (de noviembre de 2008) para el primer trimestre y el segundo/tercer trimestre de gestación.


Resultados: la mediana de edad de la población estudiada fue de 32,3 años (DE = 5,58). Los intervalos de referencia obtenidos fueron: primer trimestre: *TSH* = 0,37–4,84 mUI/L; T4L = 0,64–1,11 ng/dL; segundo y tercer trimestre: *TSH* = 0,33–4,56 mUI/L; T4L = 0,60–1,12 ng/dL. No se encontraron diferencias significativas entre los trimestres.

Conclusiones: este es el primer estudio que establece los intervalos de referencia de *TSH* y T4L en gestantes colombianas. Los valores encontrados son superiores a los recomendados por guías internacionales, lo que sugiere un posible sobrediagnóstico y tratamiento innecesario del hipotiroidismo en esta población.

Palabras clave: embarazo, hipotiroidismo, valores de referencia, tiroxina, tirotrópica, tiroides.

Destacados

- Primer estudio en Colombia que establece los intervalos de referencia de *TSH* y T4L en gestantes.
- Los niveles hallados son más altos que los recomendados por guías internacionales.
- Estos resultados sugieren un posible sobrediagnóstico y sobretreatmento del hipotiroidismo gestacional en el país.
- Es fundamental considerar valores de referencia locales para optimizar el tamizaje y tratamiento en gestantes colombianas.

 **Correspondencia:** Myriam Vanessa Rueda Galvis, calle 66 # 15-41, Bogotá, Colombia.
Correo-e: mrueda13@unab.edu.co

Reference interval of thyroid stimulating hormone and free t4, in pregnant women in a sample of the Colombian population

Abstract

Background: Pregnancy induces multiple hormonal changes in the thyroid axis, potentially leading to hormonal disorders associated with adverse maternal-fetal outcomes. International associations recommend normal TSH levels between 0.1 and 4 mIU/L; however, these values may vary depending on ethnicity, geographic location, and iodine sufficiency, among other factors.

Purpose: To determine the reference intervals for TSH and free T4 in pregnant Colombian women.

Materials and methods: A cross-sectional observational study was conducted using records from 729 Colombian pregnant women with concurrent measurements of β -hCG, TSH, and free T4. Women with a history of thyroid disease, thyroid hormone replacement therapy, or positive a-TPO antibodies were excluded. Reference intervals were calculated following CLSI/IFCC C28-A3 (Nov 2008) recommendations for the first and second/third trimesters of pregnancy.

Results: The median age of the study population was 32.3 years (SD 5.58). The reference intervals obtained were: First trimester: TSH 0.37–4.84 mIU/L; free T4 0.64–1.11 ng/dL; Second and third trimesters: TSH 0.33–4.56 mIU/L; free T4 0.60–1.12 ng/dL. No significant differences were found between trimesters.

Conclusions: This is the first study to establish reference intervals for TSH and free T4 in pregnant women in Colombia. The values found are higher than those recommended by international guidelines, suggesting a potential overdiagnosis and unnecessary treatment of hypothyroidism in this population.

Keywords: Pregnancy, Hypothyroidism, Reference values, Thyroxine, Thyrotropin, Thyroid.

Highlights

- First Colombian study to establish reference intervals for TSH and free T4 in pregnant women.
- Measured levels were higher than those recommended by international guidelines.
- These findings suggest a potential overdiagnosis and overtreatment of gestational hypothyroidism.
- Considering local reference values could improve screening and treatment strategies for pregnant women in Colombia.

Introducción

El embarazo condiciona cambios fisiológicos en la glándula tiroidea materna, aumentando los requerimientos de yodo y la producción de hormonas tiroideas. Durante el primer trimestre, la β -hCG ejerce un efecto cruzado sobre el receptor de la hormona tiroestimulante (*TSH*, según sus siglas en inglés), debido a la similitud estructural de su subunidad α , lo que resulta en una supresión transitoria de la *TSH*; este efecto es máximo alrededor de la semana 11 (1-3).

El desconocimiento de la fisiología y el comportamiento de la función tiroidea durante el embarazo plantea múltiples retos en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Las alteraciones en la función tiroidea durante el embarazo se han asociado con complicaciones obstétricas y

perinatales, tales como parto prematuro, aborto espontáneo, restricción del crecimiento fetal y anomalías en el desarrollo neurológico (1-3).

Si bien las asociaciones internacionales recomiendan valores normales de *TSH* entre 0,1 y 4,0 mUI/L, estos rangos pueden variar según factores geográficos y étnicos. Tanto la *American Thyroid Association (ATA)* como la *European Thyroid Association (ETA)* enfatizan la necesidad de definir rangos específicos por trimestre y adaptados a cada población (4-5). En sus actualizaciones, la *ATA* ha resaltado la importancia de establecer valores propios basados en estudios poblacionales, en lugar de aplicar un único valor universal.

Estudios en Brasil, Suiza e India han reportado intervalos de referencia específicos, superiores a los recomendados por la *ATA* (4, 6-8), sin embargo,

en Colombia no existen datos previos en gestantes, lo que obliga a utilizar rangos internacionales que podrían no reflejar la realidad local.

El presente estudio tiene como objetivo establecer los intervalos de referencia de *TSH* y *T4L* en mujeres embarazadas sanas en Colombia, proporcionando datos que permitan optimizar el diagnóstico y tratamiento de las disfunciones tiroideas en el embarazo.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de corte transversal basado en el análisis de 950 registros de mujeres embarazadas, provenientes de las ciudades de Bogotá, Medellín y Bucaramanga, que abarcan diversas regiones del país. Los registros corresponden al periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020, y fueron obtenidos del laboratorio Ayudas Diagnósticas SURA, con aprobación del comité de ética de dicha institución.

Se realizó un estudio censal que incluyó a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, definidos como aquellas gestantes con registro simultáneo de β -hCG positiva, *TSH* y *T4L* medidos de manera concurrente.

Fueron excluidos registros de pacientes con antecedente pregestacional de enfermedad tiroidea, hipotiroidismo o hipertiroidismo. Registros de pacientes duplicados, en diferentes trimestres, o registro de pacientes con medición de niveles de anticuerpos anti-tiroperoxidasa positivo (*a-TPO*). El trimestre fue calculado según la fecha de la última menstruación y el registro al momento de la toma, siendo definido el primer trimestre como menor de 12 semanas y el segundo/tercer trimestre mayor de 12 semanas.

El suero fue obtenido en el laboratorio Ayudas Diagnósticas SURA en las ciudades de Bogotá, Medellín y Bucaramanga. Se procesaron 2 mL de suero centrifugado, el cual es centrifugado y almacenado a 2–8 °C. La β -hCG se analizó por un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (*CMIA*, según sus siglas en inglés), β -hCG *Elecsys– Roche Diagnostics GmbH*, con límite de detección de 0,200 mU/mL, con un valor <1,0 mUI para el 97,5% de mujeres sanas no

embarazadas, premenopáusicas, con reactividad cruzada con hormona foliculoestimulante (*FSH*, según sus siglas en inglés) del 0,1% y precisión intraensayo del 3,5–6,3%. La *TSH* es un *CMIA*, *Alinity i TSH Reagent Kit – Abbott laboratories*, con límite de detección de 0,0083–100000 mUI/L, con un intervalo de referencia de 0,35–4,94 mUI/L, con especificidad analítica de reactividad cruzada <10% y coeficiente de correlación de 0,99. La *T4L* (tiroxina libre) fue medida con un *CMIA*, *Alinity i Free T4: – Abbott laboratories*, con intervalo de referencia de 0,60–1,48 ng/dL, con imprecisión intraprueba del 2,5–3,1%, con especificidad analítica <0,0035% de reactividad cruzada. Los *a-TPO* se realizaron por *CMIA*, *Alinity i a-TPO – Abbott laboratories* con un límite inferior de medida de 0,0 UI/mL, con imprecisión intramuestra del 3,1–5,2%.

Se emplearon frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y para las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico), por trimestre del embarazo, previa verificación del supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro–Wilk.

Los resultados se analizaron para todos los pacientes y según el trimestre del embarazo. En forma exploratoria se analizó si existían diferencias entre los trimestres por la prueba U de Mann Whitney o t Student, según fuese la distribución de los datos.

Los valores de referencia se calcularon de manera indirecta, basados en la variación biológica, a partir de datos aportados por el laboratorio Ayudas Diagnósticas SURA, según recomendaciones (CLSI/IFCC) C28 A3–Nov 2008, asumiendo que las pruebas de laboratorios provienen de población no enferma, basados en la ecuación de distancia de Bhattacharya, donde se analiza y reporta el límite de referencia poblacional entre el percentil 2,5% y el 97,5% de las variables de interés (9–10), con intervalo de confianza del 90%. Se excluyeron del análisis valores atípicos mediante el algoritmo de Dixon, aquellos que suponían población enferma con *TSH* <0,01 o >6,0 mUI/L. Cuando el análisis presentó distribución no paramétrica, se estimó el intervalo de referencia usando el sistema de transformación de dos etapas para la normalización de distribuciones de los valores evaluados (11).

El análisis se realizó en el paquete estadístico *Ref Val 4.11 IFCC, statical treatment of reference values*, que es un programa de libre distribución desarrollado por la Federación Internacional de Clínica Química y Medicina de Laboratorio (*IFCC*, según sus siglas en inglés).

Se definió como individuos de referencia a las gestantes de las ciudades de Bogotá, Medellín y Bucaramanga (Colombia), con medición concurrente de los niveles de *TSH*, *T4L* y β -hCG, sin historia conocida de enfermedad tiroidea ni tratamiento de reemplazo hormonal tiroideo, y con niveles de *a-TPO* negativos, en los casos en que se midieron. Se consideró que la población evaluada tenía suficiencia de yodo, según los reportes de estudios poblacionales previos en Colombia (12). Se incluyó en población de referencia a todos los registros de mujeres gestantes con muestras procesadas en Ayudas Diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga, Colombia, entre los años 2019 y 2020.

Los valores de referencia fueron definidos como el resultado puntual del límite de distribución de referencia superior e inferior de *TSH* y *T4L*.

Los intervalos de referencia incluyeron el 95% de los valores centrales medidos de la *TSH* y *T4L* en primer y segundo/tercer trimestre de gestación respectivamente, con límites de referencia dados por los percentiles 2,5 y 97,5.

Finalmente, se definieron valores de referencia como aquel que incluyó los dos límites de referencia superior e inferior, tanto para la *TSH* como para la *T4L*, en primer y segundo/tercer trimestre de la gestación (13–14).

Aspectos éticos

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, versión 2013, las Pautas CIOMS y la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993; esta investigación se consideró como de riesgo mínimo y tuvo la aprobación del Comité de Ética en investigación del laboratorio de Ayudas Diagnósticas SURA, Acta #19 del 30 marzo de 2022.

Resultados

Se analizaron 729 registros incluidos en la base de datos aportada por el laboratorio Ayudas Diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga (Colombia), entre los años 2019 y 2020.

Características de base

Las características de base de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 1. La media de edad de toda la muestra fue de 32,3 años (DE = 5,58); rango de edad de 15 a 45 años al momento de la toma de la muestra.

El 68,3% de las gestantes se encontraban en el primer trimestre, con una edad media de 31,83 años (DE = 5,79). El 31,7% correspondía al segundo/tercer trimestre, del cual el 16% (n = 37) pertenecía al tercer trimestre. La edad media para el segundo/tercer trimestre fue de 33,3 años (DE = 4,96).

El 68,6% (n = 500) de la muestra provenía de la ciudad de Bogotá, distrito capital. Las restantes provenían de la ciudad de Medellín (25%) y Bucaramanga (6,4%).

Tabla 1. Características de base de la muestra de gestantes

	Primer trimestre n = 498 (68,3 %)	Segundo/tercer trimestre n = 231 (31,7 %)	Global (n = 729)
Edad (DE)	31,83 (5,79)	33,30 (4,96)	32,29 (5,58)
TSH media (DE)	2,11 (1,17)	2,10 (1,10)	2,11 (1,15)
Límite de referencia inferior de TSH (mUI/L)	0,37	0,33	NA
Límite de referencia superior de TSH (mUI/L)	4,84	4,56	NA
T4L media (DE)	0,88 (0,13)	0,85 (0,14)	0,87 (0,13)
Límite de referencia inferior de T4L (ng/dL)	0,64	0,60	NA
Límite de referencia superior de T4L (ng/dL)	1,11	1,12	NA
Ciudad			
Bogotá	332 (66,7%)	168 (72,7%)	500 (68,6%)
Medellín	129 (25,9%)	53 (22,9%)	182 (25%)
Bucaramanga	37 (7,4%)	10 (4,3%)	47 (6,4%)

Nota. Los datos son n (%) o media (DE). DE: desviación estándar; NA: no aplica, T4L: tiroxina libre, TSH: siglas en inglés para hormona tiroestimulante.

Fuente: elaboración propia.

Hormona estimulante de tiroides (*TSH*, según sus siglas en inglés)

En el primer trimestre del embarazo, la *TSH* tuvo una media de 2,11 (DE = 1,17), una mediana de 1,91 (p25 = 1,27; p75 = 2,78) y mostró una distribución asimétrica (prueba de Shapiro-Wilk, $p < 0,001$). No se detectaron valores extremos (figura 1).

El intervalo de referencia de la *TSH* en el primer trimestre fue de 0,37 mUI/L (límite inferior, IC 90% = 0,29–0,46) a 4,84 mUI/L (límite superior, IC 90% = 4,54–5,16).

En el segundo/tercer trimestre, la *TSH* tuvo una media de 2,10 mUI/L (DE = 1,10) y mediana de 2,01 mUI/L (p25 = 1,34; p75 = 2,63). Se identificó una distribución asimétrica de esta variable (Shapiro test $p \leq 0,001$) y no se detectaron valores extremos (figura 1).

El intervalo de referencia de *TSH* en el segundo/tercer trimestre en su límite inferior fue de 0,33 mUI/L (IC 90% = 0,19–0,48), hasta su límite superior de 4,56 mUI/L. (IC 90% = 4,20–4,93).

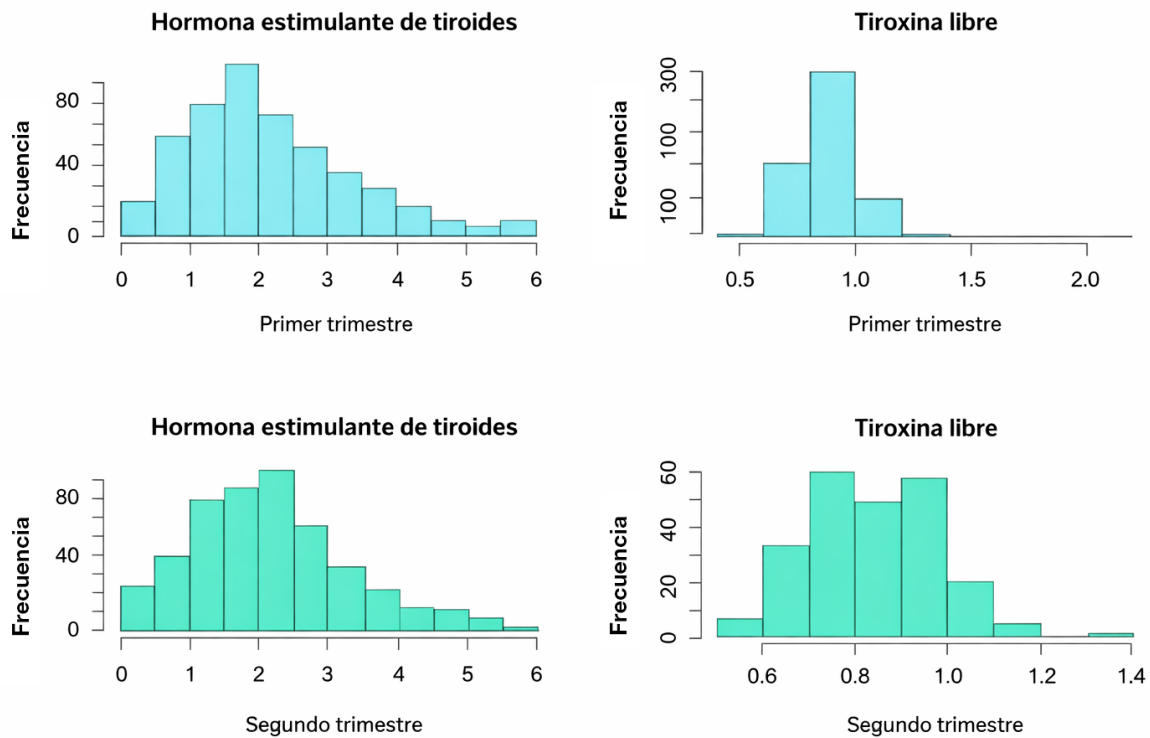


Figura 1. Comportamiento de la distribución de valores de *TSH* y tiroxina libre según el trimestre

Nota. *TSH*: siglas en inglés para hormona tiroestimulante.

Fuente: elaboración propia.

Tiroxina libre (T4L)

En el primer trimestre del embarazo, la T4L tuvo una media de 0,88 ng/dL (DE = 0,13), una mediana de 0,88 ng/dL ($p_{25} = 0,79$; $p_{75} = 0,96$) y mostró una distribución asimétrica (prueba de Shapiro-Wilk, $p < 0,006759$). Se detectó y eliminó un valor extremo mediante el algoritmo de Dixon (figura 1).

El intervalo de referencia de la T4L para el primer trimestre fue de 0,64 ng/dL (límite inferior, IC 90% = 0,62–0,66) a 1,11 ng/dL (límite superior, IC 90% = 1,09–1,13).

En el segundo/tercer trimestre, la T4L tuvo una media de 0,85 ng/dL (DE = 0,14) y una mediana de 0,83 ng/dL ($p_{25} = 0,75$; $p_{75} = 0,94$). Se identificó una distribución asimétrica de esta variable (Shapiro test $p \leq 0,001$) y no se detectaron valores extremos (figura 1).

El intervalo de referencia de T4L para el segundo/tercer trimestre en su límite inferior fue de 0,60 ng/dL (IC 90% = 0,58–0,63), hasta su límite superior de 1,12 ng/dL (IC 90% = 1,09–1,15).

Análisis exploratorio

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de *TSH* entre el primer y el segundo/tercer trimestre ($p = 0,9334$) (figura 2).

Se identificaron valores de T4L significativamente menores en el segundo/tercer trimestre en comparación con el primero ($p = 0,0014$) (figura 3).

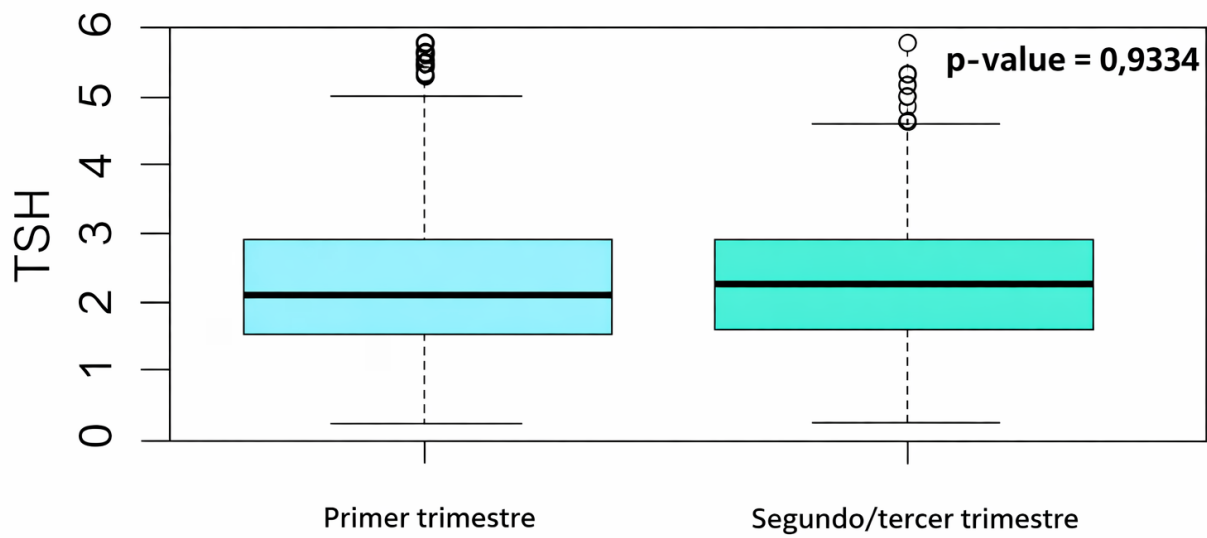


Figura 2. Comparación de medias de *TSH* del primer trimestre respecto al segundo/tercer trimestre

Nota. Se documenta una diferencia que no es estadísticamente significativa. *TSH*: siglas en inglés para hormona tiroestimulante.

Fuente: elaboración propia.

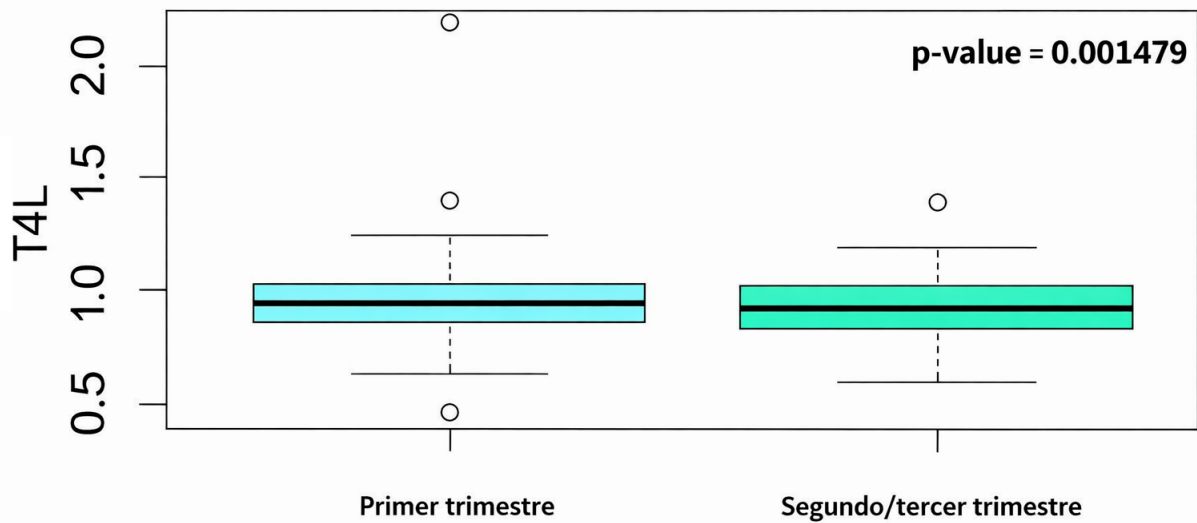


Figura 3. Comparación de medias de T4L del primer trimestre respecto al segundo/tercer trimestre

Nota. Se documenta una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001479$).

T4L: hormona tiroxina libre.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Se presenta el primer reporte que calcula los intervalos de referencia de *TSH* y *T4L* en una muestra de población gestante colombiana, en el primer y el segundo/tercer trimestre de gestación.

Las recomendaciones actuales sugieren calcular los intervalos de referencia específicos para cada población (4, 15), sin embargo, en Colombia no existen estudios de este tipo, por lo que las decisiones clínicas se basan en las recomendaciones generales de la *ATA* y la *ETA*, que consideran niveles normales de *TSH* entre 0,1 y 4,0 mUI/L en mujeres con embarazos espontáneos.

En la población estudiada, el rango entre el percentil 2,5 y el percentil 97,5 es más amplio que el propuesto en las guías mencionadas (4, 16), pero similar al encontrado en India (7). Esto podría llevar a un sobrediagnóstico de hipotiroidismo primario gestacional, con los consiguientes costos y seguimientos innecesarios.

Al comparar estos resultados con estudios prospectivos poblacionales más amplios, como los realizados en Italia y Estados Unidos (17-18), se encontró un intervalo de referencia muy similar al del presente estudio, con una ligera diferencia en el límite superior de *TSH*, que es ligeramente menor en la población colombiana (tabla 2).

Tabla 2. Resumen de estudios poblacionales que han calculado intervalos de referencia de *TSH* y *T4L*

Autor	País o región	Año	N	Semana gestacional	Intervalo <i>TSH</i> (mUI/L)	Intervalo <i>T4L</i> (ng/dL)	Suficiencia de yodo
Rosario <i>et al.</i> (6)	Brasil	2015	660	<12	0,04-2,68	ND	Sí
Bestwick <i>et al.</i> (17)	Italia	2014	5505	<16	0,04-3,19	0,58-0,95	Déficit leve
Bestwick <i>et al.</i> (17)	Reino Unido	2014	16334	<16	0,06-3,5	0,85-1,4	Déficit leve
Lambert-Messerlian <i>et al.</i> (18)	Estados Unidos	2008	8351	T1	0,12-3,37	0,81-1,38	Déficit leve
Lambert-Messerlian <i>et al.</i> (18)	Estados Unidos	2008	8415	T2	0,35-3,35	0,72-1,26	Déficit leve
Castillo <i>et al.</i> (19)	Chile	2018	670	T1	0,13-5,37	ND	Sí
Mosso <i>et al.</i> (20)	Chile	2016	647	T1	0,11-5,96	0,91-3,3	ND
Männistö <i>et al.</i> (21)	Finlandia	2011	4333	T1	0,08-3,54	0,86-1,58	Sí
Quinn <i>et al.</i> (22)	México	2014	660	T1	0,04-3,46	0,75-1,39	ND
Quinn <i>et al.</i> (22)	México	2014	660	T2	0,06-4,22	0,74-1,3	ND
Sheng <i>et al.</i> (23)	China	2018	819	T1	0,02-3,28	0,89-1,51	Sí
Sheng <i>et al.</i> (23)	China	2018	1009	T2	0,03-3,22	0,78-1,47	Sí
La'ulu y Roberts (24)	Estados Unidos	2011	2172	T2	0,02-2,69	0,89-1,45	Déficit leve
Gilbert <i>et al.</i> (25)	Australia	2008	1817	9-13	0,02-2,15	0,81-1,39	Limítrofe

Bocos-Terraz <i>et al.</i> (26)	España	2009	481	<14	0,41–2,63	0,84–1,38	Déficit leve
Springer <i>et al.</i> (27)	República Checa	2009	4337	9–11	0,06–3,67	ND	Déficit leve
Vaidya <i>et al.</i> (28)	Reino Unido	2009	1089	<12	0,14–3,19	0,83–1,59	Déficit leve
Medici <i>et al.</i> (29)	Holanda	2013	5186	8–18	0,03–4,04	0,81–1,72	Sí
Li <i>et al.</i> (30)	China	2014	640	7–12	0,1–4,34	0,96–1,63	Sí
Johnson <i>et al.</i> (31)	Jamaica y el Caribe	2014	749	T1	0,03–3,17	0,68–1,32	ND
Stricker <i>et al.</i> (32)	Suiza	2007	575	6–12	0,07–2,82	0,82–1,44	Sí
Pearce <i>et al.</i> (33)	Estados Unidos	2008	585	<14	0,04–3,6	ND	Limítrofe

Nota. Los estudios se seleccionaron si $n > 500$ y con acceso al manuscrito completo.
 ND: no disponible; T4L: tiroxina libre; TSH: siglas en inglés para hormona tiroestimulante.

Fuente: elaboración propia.

Al comparar los hallazgos del presente estudio con los intervalos de referencia de *TSH* reportados en población más cercana a la colombiana, estudios realizados entre 2016 y 2018 de México, Brasil y Chile reportaron límites inferiores *TSH* que iban desde 0,04 hasta 0,13 mUI/L (6, 19–20), datos inferiores a los hallados en la presente muestra de 0,37 mUI/L (dato que se atribuye a una mayor edad de las gestantes), mientras que el límite superior de referencia es similar al de la población estudiada (entre 4,22 y hasta 5,37 mUI/L) (tabla 2). Se pueden atribuir las diferencias en el límite inferior, en primera instancia, al diseño del estudio, ya que se excluyeron pacientes que suponían población enferma (con niveles muy bajos de *TSH* <0,01), por otro lado, puede ser el reflejo de cambios sutiles en la alimentación, la suficiencia de yodo (no comprobada en varios de esos estudios), respecto a las otras poblaciones estudiadas. La mayoría de los estudios concuerdan en demostrar que el límite inferior de *TSH* es menor en la población gestante versus la no embarazada, concordante con lo encontrado en la población estudiada (4, 20).

Se sugiere que la suficiencia de yodo, la edad, la raza y la ubicación geográfica influyen en el nivel de *TSH*, esto hace necesaria la definición de intervalos específicos para cada población de interés. Además, utilizar rangos de otras poblaciones para guiar el abordaje clínico de la patología de tiroides en gestantes podría generar errores en el diagnóstico y el tratamiento.

Existen menos publicaciones que intenten calcular el rango de *TSH* en el segundo/tercer trimestre, posiblemente con relación a un menor interés en estos trimestres de la gestación, dado que sus niveles durante este periodo tienden acercarse a los valores de la población no gestante, asimismo se consideran que las diferencias en la función tiroidea entre estos periodos son mínimas y que, adicionalmente, en esta etapa madura el eje tiroideo fetal se vuelve autosuficiente e independiente de su madre, pero no por esto deja de ser importante conocer el intervalo de referencia de la *TSH*. El presente intervalo de referencia es similar al calculado en otros grupos de Finlandia, Estados Unidos y México (18, 21–22), con un

comportamiento similar a los intervalos del primer trimestre.

Se debe resaltar que, aunque hubo discretas diferencias en el valor de la *TSH* entre los trimestres evaluados, no se encontraron diferencias significativas en la media de *TSH*, lo que sugiere que se podría usar un intervalo de referencia similar durante toda la gestación, al menos en la población de Colombia.

De acuerdo con lo anterior, se podría sugerir una reducción del límite inferior en 0,4mUI/L y superior de 0,5mUI/L en el primer trimestre, con retorno a niveles pregestacionales hacia el final del embarazo (4–5).

Aunque no se recomienda la medición sistemática de los valores de T4L en gestantes, se analizaron para comparar el comportamiento con el de otras poblaciones y a lo largo de la gestación. Los valores de T4L para el primer trimestre fueron ligeramente inferiores, pero similares a los documentados en otros estudios de Reino Unido, Finlandia, China y Chile, que reportaron rangos de T4L de 0,85–1,40 / 0,86–1,58 / 0,89–1,51 / 0,91–3,30 ng/dL, respectivamente (17, 19, 21, 23). Esto podría deberse al cambio en el ensayo de inmunoanálisis *Alinity i Free T4 Abbott laboratories*, utilizado en nuestra muestra, que, al ser más específico, arrojó valores ligeramente menores que los descritos en otras poblaciones.

En concordancia con la literatura, se documentó una disminución significativa de la T4L ($p=0,003$) a medida que avanzaba la gestación (17–20, 24), atribuida principalmente al cambio en la expresión de desyodinasas, especialmente hacia la mitad y el final del embarazo, así como a la reducción y estabilización de los niveles de β -hCG a partir de la semana 12, alcanzando una meseta durante el resto de la gestación (34–35), esto sugiere la necesidad de ajustar los límites de referencia de la T4L a medida que avanza el embarazo, para evitar un diagnóstico erróneo de hipotiroxinemia aislada del embarazo.

Entre las fortalezas de este estudio se encontró que el tamaño de la muestra fue significativamente mayor que el recomendado por entidades como el *CLSI/IFCC* para el cálculo de intervalos de referencia, y resultó comparable al de estudios realizados a nivel global.

Además, estos son los primeros datos disponibles para la población colombiana, lo que aumenta la confianza en el diagnóstico y tratamiento de la patología tiroidea durante el embarazo. Se incluyó población del oriente, centro y occidente del país, en ciudades que son puntos de referencia para otras regiones de Colombia. Todos los resultados de laboratorio se analizaron con la misma calidad preanalítica y se procesaron en el mismo laboratorio, lo que minimiza el sesgo de medición. Entre las limitaciones, se reconoce que el diseño retrospectivo del estudio reduce la capacidad de controlar múltiples variables, sin embargo, se intentaron controlar aquellas que podrían influir en los resultados, buscando incluir una población estrictamente sana, por lo cual se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedad tiroidea (como hipotiroidismo, hipertiroidismo, cáncer de tiroides o con a-TPO positivos), mayores de 50 años y valores extremos (por análisis estadístico).

La medición de a-TPO no se realiza de manera rutinaria en la población gestante en Colombia, sin embargo, es relevante excluir a las gestantes con resultados positivos del análisis, ya que estos resultados pueden influir en los valores de referencia.

No se midieron los niveles de yoduria en la población evaluada, aunque estudios como el realizado por el grupo de Vargas Uricoechea *et al.* (12) han demostrado suficiencia e incluso exceso de suplementación de yodo en Colombia, por lo que se asumió una población yodo suficiente para el estudio.

No se controlaron factores como el embarazo gemelar, molar o asistido por técnicas de reproducción *in vitro* (TRI), ya que no se tuvo acceso a la historia clínica de los registros, sin embargo, la incidencia de este tipo de embarazos es de aproximadamente de 30 por cada 1000 embarazos, lo que correspondería a menos de 20 registros en la presente muestra. La no inclusión de estos factores es una limitante del estudio, pero es poco probable que afecten de forma significativa los resultados, dada su baja incidencia. Además, el impacto en la media y mediana de *TSH* sería más relevante para embarazos gemelares o con TRI, pero no necesariamente alteraría el rango general de *TSH* de manera crítica.

Se incluyó a la población con medición concurrente de *TSH* y *T4L*, aunque las guías colombianas actuales de control prenatal indican que estas mediciones deben realizarse en pacientes con factores de riesgo para alteraciones tiroideas durante el embarazo.

Finalmente, los resultados obtenidos abren la puerta a la realización de estudios prospectivos que permitan determinar el impacto clínico en la población gestante colombiana y la relevancia de los niveles de *TSH* encontrados en este estudio.

La literatura sugiere que factores como la paridad y el índice de masa corporal (IMC) no influyen significativamente en los niveles de hormonas tiroideas en mujeres embarazadas, pero el presente estudio no realizó un análisis estratificado o multivariado para confirmar esta hipótesis en la población colombiana. La inclusión de estos análisis en futuras investigaciones podría fortalecer los hallazgos e identificar subgrupos con características particulares. Debido a las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo, los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela, no obstante, estos hallazgos son consistentes con resultados de estudios previos en otras poblaciones, lo que sugiere una tendencia general en la población gestante.

Se presenta así el primer estudio en población colombiana que calcula los intervalos de referencia de *TSH* y *T4L* en gestantes. Los intervalos de referencia de *TSH* y *T4L* en mujeres embarazadas colombianas difieren de los rangos internacionales, lo que subraya la importancia de establecer valores específicos para la población colombiana y la metodología usada. Estos hallazgos sugieren un riesgo potencial de sobrediagnóstico y sobretratamiento del hipotiroidismo gestacional. Además, se recomienda la realización de estudios longitudinales que evalúen la relación entre estos valores hormonales y los desenlaces obstétricos, con el objetivo de optimizar el diagnóstico y el manejo de las disfunciones tiroideas durante el embarazo.

Contribución de los autores

Myriam Vanessa Rueda Galvis: conceptualización, metodología, investigación,

análisis formal, redacción del borrador original, revisión, edición, obtención de financiación, recursos y administración del proyecto; Carlos Alfonso Builes Barrera: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, redacción, correcciones del arbitraje y de edición, y administración del proyecto; Jorge Hernando Donado Gómez: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, redacción del borrador original y administración del proyecto.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron recursos de personas o instituciones, diferentes a los aportados por los autores del manuscrito, para la elaboración o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con este artículo.

Implicaciones éticas

Los registros corresponden al periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020 y fueron obtenidos del laboratorio Ayudas Diagnósticas SURA, con aprobación del comité de ética de dicha institución. Los autores también declaran que este manuscrito es un registro honesto, preciso y transparente del estudio reportado, que no se han omitido aspectos importantes del estudio y se han explicado y registrado todas las discrepancias o divergencias del estudio originalmente planeado. Los datos generados o analizados durante el estudio actual están disponibles en la institución patrocinadora previa solicitud razonable.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este artículo.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos previamente publicados en acceso abierto sobre este artículo. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente a la autora de correspondencia.

Referencias

- [1] Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993;81:349–53.
- [2] Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract.* 2014;20(6):589–96. <https://doi.org/10.4158/ep13341.ra>
- [3] Ballabio M, Poshyachinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(4):824–31. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-4-824>
- [4] 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(3):315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- [5] Rotondi M, Chiovato L, Pacini F, Bartalena L, Vitti P. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: a comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association Guidelines “The Italian Way”. *Thyroid.* 2018;28(5):551–5. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0424>
- [6] Rosario PW, Carvalho M, Calsolari MR. TSH reference values in the first trimester of gestation and correlation between maternal TSH and obstetric and neonatal outcomes: a prospective Brazilian study. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(4):314–8. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000132>
- [7] Marwaha R, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar R, Sastry A, *et al.* Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG.* 2008;115(5):602–6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01673.x>
- [8] de Oliveira E Silva de Morais NA, Almeida de Assis AS, Martins Corcino C, Saraiva DA, Benvenuto Louro Barbara TM, Donner de Drummond Ventura C, *et al.* Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(4):386–91. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000064>
- [9] Solberg HE. The theory of reference values Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983;21(11):749–60.
- [10] Dybkaer R. International federation of clinical chemistry (IFCC) the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1982;20(11):841–5.
- [11] Linnet K. Two-stage transformation systems for normalization of reference distributions evaluated. *Clin Chem.* 1987;33(3):381–6.
- [12] Vargas Uricoechea H, Murillo Palacios J, Ramírez Bejarano LE. Análisis del estado poblacional del yodo en Colombia y la necesidad de modificar los niveles de yodación universal de la sal. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2020;7(2):87–98. <https://doi.org/10.53853/encr.7.2.608>
- [13] Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:8–17. <https://doi.org/10.1258/acb.2008.008170>
- [14] Muñoz Andanon A. Los intervalos de referencia biológicos [trabajo de grado]. Universidad Zaragoza, España; 2017. <https://zagan.unizar.es/record/70507/files/TAZ-TFG-2017-921>

- [15] 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(8):2543–65. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
- [16] 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.* 2014;3(2):76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>
- [17] Bestwick JP, John R, Maina A, Guaraldo V, Joomun M, Wald NJ, *et al.* Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta.* 2014;430:33–7. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.030>
- [18] Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, *et al.* 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):62.e1–62.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.12.003>
- [19] Castillo C, Lustig N, Margozzini P, Gomez A, Rojas MP, Muzzo S, *et al.* Thyroid-stimulating hormone reference ranges in the first trimester of pregnancy in an iodine-sufficient country. *Endocrinol Metab.* 2018;33(4):466–72. <https://doi.org/10.3803/enm.2018.33.4.466>
- [20] Mosso L, Martínez A, Rojas MP, Latorre G, Margozzini P, Lyng T, *et al.* Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. *Clin Endocrinol.* 2016;85(6):942–8. <https://doi.org/10.1111/cen.13127>
- [21] Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, Vääräsmäki M, Pouta A, Bloigu A, *et al.* Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid.* 2011;21(3):291–8. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0337>
- [22] Quinn FA, Reyes-Mendez MA, Nicholson L, Puerto Compean L, Lugo Tavera M. Thyroid function and thyroid autoimmunity in apparently healthy pregnant and non-pregnant Mexican women. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(9):1305–11. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0350>
- [23] Sheng Y, Huang D, Liu S, Guo X, Chen J, Shao Y, *et al.* Reference intervals of thyroid hormones and correlation of BMI with thyroid function in healthy zhuang ethnic pregnant women. *Biomed Res Int.* 2018;18:2032413. <https://doi.org/10.1155/2018/2032413>
- [24] La’ulu SL, Roberts WL. Ethnic differences in first-trimester thyroid reference intervals. *Clin Chem.* 2011;57(6):913–5. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.161240>
- [25] Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG, *et al.* Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9–13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust.* 2008;189(5):250–3. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2008.tb02015.x>
- [26] Bocos-Terraz J, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero-Flores J, Álvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, *et al.* Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes.* 2009;2:237. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-237>
- [27] Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):791–7. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0890>
- [28] Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R 2007 Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case findings? *J Clin Endocrinol*

- Metab 92:203–207. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1748>
- [29] Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Jaddoe VVW, *et al.* Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):646–52. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2398>
- [30] Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, *et al.* 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.* 2014;99(1):73–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1674>
- [31] Johnson N, Chatrani V, Taylor-Christmas AK, Choo-Kang E, Smikle M, Wright-Pascoe R, *et al.* Population reference values and prevalence rates following universal screening for subclinical hypothyroidism during pregnancy of an Afro-Caribbean cohort. *Eur Thyroid J.* 2014;3(4):234–9. <https://doi.org/10.1159/000367654>
- [32] Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevaillier MC, Perez V, Quinn FA, *et al.* Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:509–14. <https://doi.org/10.1530/eje-07-0249>
- [33] 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. <https://doi.org/10.4158/ep.14.1.33>
- [34] Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):235–56. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.004>
- [35] Kester MHA, Kaptein E, Van Dijk CH, Roest TJ, Tibboel D, Coughtrie MWH, *et al.* Characterization of iodothyronine sulfatase activities in human and rat liver and placenta. *Endocrinology.* 2002;143(3):814–9. <https://doi.org/10.1210/endo.143.3.8686>