

# Diagnóstico y tratamiento de los trastornos tiroideos durante el embarazo: un enfoque para el cuidado integral del binomio madre-hijo

Hernán David García Botina<sup>1</sup>, Nathalia Córdoba Ramírez<sup>1</sup>, Carlos Alfonso Builes Barrera<sup>2</sup>

## RESUMEN

Los trastornos tiroideos son frecuentes en mujeres en edad reproductiva. Sin embargo, a menudo no se diagnostican porque su sintomatología se confunde con el estado hipermetabólico característico del embarazo. A los cambios fisiológicos en el embarazo de índole cardiovascular, pulmonar, hematológica, inmunológica, etc., se añaden las modificaciones en el eje tiroideo que a lo largo de la gestación presenta diferentes estados, lo que hace aún más difícil el diagnóstico y tratamiento correctos en los casos patológicos. Los trastornos del eje tiroideo tienen repercusiones negativas sobre la madre y el feto, entre otras: preeclampsia, aborto, parto prematuro y trastornos del sistema nervioso central del feto. El tratamiento se debe dirigir a contrarrestar los efectos del aumento o la disminución del funcionamiento de la glándula teniendo en cuenta las diferencias en cuanto a requerimientos y seguridad de los fármacos en el feto. Actualmente es motivo de controversia la tamización de rutina en gestantes para trastornos tiroideos, pues hasta el momento se destinan las pruebas a mujeres embarazadas de alto riesgo.

## PALABRAS CLAVE

*Antitiroideos; Enfermedades de la Tiroides; Hipertiroidismo; Hipotiroidismo; Receptores de Tirotropina; Tiroxina*

---

<sup>1</sup> Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación Endocrinología y Metabolismo, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico endocrinólogo, docente de la Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
Correspondencia: Hernán David García Botina; davidgabo11@hotmail.com

Recibido: marzo 3 de 2012

Aceptado: mayo 08 de 2012

## SUMMARY

### Diagnosis and management of thyroid disorders during pregnancy: an approach to comprehensive care of mother and child

Thyroid disorders are frequent in women of reproductive age. However, they are often overlooked because their manifestations may be confused with those of the hypermetabolic state that is characteristic of pregnancy. To the physiological changes that occur during pregnancy –cardiovascular, pulmonary, hematological, immunological, etc., it is necessary to add modifications in the thyroid axis that presents different situations during pregnancy; those variations make it difficult to correctly diagnose and treat pathological situations. Disorders of thyroid axis have negative consequences on both mother and fetus, among them: preeclampsia, abortion, premature delivery and disorders of the fetal central nervous system. Treatment must be oriented to counteract the effects of either increased or diminished thyroid function; for that purpose, differences concerning requirements and safety of medicines must be taken into account. Presently there is controversy concerning routine screening of pregnant women for thyroid disorders; so far, the available tests are usually performed only in high-risk women.

## KEY WORDS

*Antithyroid Agents; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Thyrotropin Receptors; Thyroid Diseases; Thyroxine*

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos del eje tiroideo son de alta prevalencia en la población adulta, en promedio 10%, especialmente en mujeres en edad reproductiva (1). El hipotiroidismo subclínico se produce aproximadamente en 2,5% de las gestantes y el hipertiroidismo subclínico, en 1,7%, mientras que las formas clínicas se consideran infrecuentes, con una incidencia aproximada de 0,2 a 0,36% (2).

En los últimos 15 años ha habido una rápida expansión de los conocimientos acerca de las enfermedades tiroideas y de los cambios que se presentan durante el embarazo. Actualmente son temas de debate las indicaciones para el tratamiento

de las mujeres embarazadas con trastornos tiroideos, los medicamentos ideales para usar durante la gestación, el impacto de la deficiencia de yodo y del hipotiroidismo materno en el desarrollo neurológico del feto, la tiroiditis posparto y su relación con autoinmunidad e hipotiroidismo permanente, así como con parto pretérmino y aborto (3).

Durante el embarazo ocurren modificaciones en la función tiroidea influenciadas por los siguientes factores: 1. aumento del nivel de globulina transportadora de tiroxina (TGB, por la sigla en inglés de *thyroxine binding globulin*); 2. leve disminución de las hormonas tiroideas libres, en especial cuando se asocia a niveles bajos de yodo; 3. tendencia a la disminución del valor sérico de la hormona estimulante de tiroides (TSH) durante el primer trimestre asociada a un nivel alto de hormona gonadotrófica coriónica humana (hCG), además de una elevación leve de los niveles libres de las hormonas tiroideas en especial durante el primer trimestre (4,5); 4. aumento de la depuración de yodo y por lo tanto menor cantidad disponible de este elemento, con mayor probabilidad de aumentar el volumen tiroideo. Estos cambios hacen que el período de la gestación sea crítico en el tratamiento de los trastornos tiroideos, pues es difícil interpretar las pruebas de laboratorio; además, el metabolismo de la madre hace que ocurran cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos.

## Hipertiroidismo y embarazo

El hipertiroidismo es un trastorno metabólico común en mujeres, especialmente en las de edad fértil. Las endocrinopatías más frecuentes durante el embarazo son en su orden la diabetes y los trastornos de la función tiroidea (6-8). El hipertiroidismo ocurre en dos de cada 1.000 embarazos (9). En poblaciones con suficiente ingesta de yodo, la enfermedad de Graves es la principal causa de hipertiroidismo (10), pues se encuentra hasta en 85% de los casos (11). Las otras causas de tirotoxicosis son: el exceso de hormona tiroidea exógena, la tiroiditis subaguda, el adenoma tóxico único, el bocio multinodular tóxico y con menor frecuencia la enfermedad molar (11). Existe una forma de hipertiroidismo asociada únicamente al embarazo llamada *tirotoxicosis gestacional transitoria*; está asociada a hiperémesis gravídica y es probable que sea el resultado de la concentración alta

de hCG que estimula el receptor de TSH y aumenta las hormonas tiroideas. En general no se asocia con complicaciones obstétricas (11,12).

La hiperémesis gravídica se caracteriza por náuseas incontrolables, pérdida de 5% o más de la masa corporal, deshidratación y cetosis. En las pruebas de laboratorio 60% de las mujeres con este trastorno presentan TSH por debajo de 0,4 mU/L y cerca del 50% muestran elevación de la T4L (11). En esta enfermedad es inusual que se presenten síntomas tiroideos y no se ha demostrado que el tratamiento con fármacos antitiroideos sea beneficioso. Con el tratamiento expectante de la hiperémesis gravídica, el nivel sérico de T4 libre por lo general tiende a normalizarse de forma paralela a la disminución de la concentración de hCG cuando el embarazo progresa más allá del primer trimestre (9,12).

La enfermedad de Graves es causada por la producción de anticuerpos contra la tiroides, especialmente las inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides (TSI) contra el receptor de TSH, aunque también pueden estar positivos los anticuerpos antimicrosomales tiroideos y los anticuerpos antitiroglobulina (9,10). Las pacientes con enfermedad de Graves y embarazo pueden presentar exacerbación durante el primer trimestre, mejoría durante la segunda mitad y nueva exacerbación en el período posparto (11). Los anticuerpos circulantes contra el receptor de TSH (TRAb, por la sigla en inglés de *TSH receptor antibodies*) pueden asociarse con el desarrollo de tirotoxicosis transitoria neonatal. Se espera que sus títulos se reduzcan cuando se hace tiroidectomía como tratamiento definitivo del hipertiroidismo y que haya una disminución gradual (entre uno y cinco años) de las pacientes que reciben yodo radiactivo (10, 13,14). Se recomienda esperar seis a 12 meses luego de la terapia con yodo radiactivo antes de buscar una gestación, de modo que disminuya el riesgo de afectar al feto.

Las complicaciones materno-fetales dependen de la duración y del grado de control del hipertiroidismo. El parto pretérmino se presenta con mayor frecuencia, aproximadamente 88%, en las pacientes que no son tratadas durante la gestación, 25% en las parcialmente tratadas y 8% en las que reciben el tratamiento adecuado. En las pacientes hipertiroides no tratadas aumenta al doble la probabilidad de desarrollar

preeclampsia (11,15). Se informa muerte fetal en 50% de las mujeres que no reciben tratamiento, en 16% de las que lo reciben parcialmente y en ninguna de las tratadas adecuadamente (16). Otros estudios han indicado que los hijos de madres con hipertiroidismo muestran una tendencia a ser pequeños para la edad gestacional y a presentar malformaciones congénitas que no están relacionadas con la medicación (11). Debido al paso de los anticuerpos por la placenta, los fetos pueden desarrollar hipotiroidismo o hipertiroidismo. Las mujeres embarazadas con hipertiroidismo tienen mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, tormenta tiroidea, bocio, hepatomegalia y esplenomegalia, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y aumento de la morbilidad y mortalidad perinatales asociadas (9,12). También es necesario considerar los efectos de los medicamentos antitiroideos sobre el feto, por el riesgo de hipotiroidismo y las consecuencias sobre el neurodesarrollo.

Es difícil hacer el diagnóstico de enfermedad de Graves en la gestación porque durante ella se presentan un estado hipermetabólico y síntomas asociados como palpitaciones, intolerancia al calor, nerviosismo, crecimiento leve de la glándula tiroides, irritabilidad y temblor. En este tipo de hipertiroidismo puede presentarse bocio, pero raramente se hallan la oftalmopatía y el mixedema pretibial. Para la confirmación bioquímica se solicita medir la TSH sérica y los niveles de hormonas tiroideas libres (T4 y T3). Por el aumento fisiológico de la hCG y su similitud con la TSH (comparten la subunidad alfa) puede producirse un estímulo del receptor de TSH, que lleva al incremento en la producción de hormona tiroidea y a la reducción del nivel sérico de TSH. Por el influjo de los estrógenos, la globulina transportadora de hormonas tiroideas (GHTT) aumenta durante el embarazo y lleva al incremento en el nivel de hormona total unida a proteína circulante (T4 total elevada). (9,11,17,18). Como ya se dijo, el nivel de TSH es menor en el primer trimestre del embarazo, lo cual no se debe interpretar como hipertiroidismo. Hay una disminución significativa de la T4L al final del embarazo en comparación con el nivel del primer trimestre. Pero no hay un rango de normalidad de T4L específico para el embarazo medido en nuestra población.

Aunque infrecuente, el hipertiroidismo fetal se puede sospechar cuando se hallan en el feto taquicardia, restricción del crecimiento intrauterino, bocio, insuficiencia cardíaca e hidropesía. El hipertiroidismo neonatal sintomático se debe considerar una emergencia y por lo tanto tratarlo adecuadamente. La principal causa en el hijo de una madre con enfermedad de Graves es el paso por la placenta de TRAb, pero además deben considerarse otras causas como mutaciones activadoras del receptor de TSH o de las proteínas G o enfermedad de Graves *de novo* en el recién nacido (17).

El fármaco de elección durante el embarazo es el propiltiuracilo; después de las 12 semanas de gestación, o antes si no se dispone de este, se puede utilizar como segunda opción el metimazol (11). Se deben mantener los niveles de hormonas tiroideas (T4 y T3) con tendencia hacia el límite superior de los valores previos al embarazo. Se busca que el valor de TSH esté entre 0,4 y 2,5 mU/L. Se deben medir los TRAb en todas las mujeres con enfermedad de Graves, activa o ya resuelta.

## Hipotiroidismo y embarazo

El hipotiroidismo es una alteración funcional o estructural de la tiroides que interfiere en la producción, secreción, acción periférica o metabolismo de las hormonas tiroideas (19-21). Se ha reportado que ocurre en 2,5% de las mujeres en embarazo y que es más común que el hipertiroidismo (22). La frecuencia es mayor si se consideran poblaciones de riesgo, como las pacientes portadoras de enfermedades autoinmunes, con una probabilidad entre 5% y 9% de desarrollar enfermedad tiroidea posparto (23). Cuanto más alto sea el nivel de TSH, especialmente si es mayor de 10 mU/L, más probable será la presencia de síntomas y de cursar con niveles más bajos de hormonas tiroideas. En las zonas donde no existe deficiencia de yodo, la causa más común de hipotiroidismo primario es la autoinmune o tiroiditis de Hashimoto (11,12). Otras causas importantes son la ablación quirúrgica de la glándula o la terapia con yodo radiactivo. Entre las causas de hipotiroidismo secundario (central) deben tenerse en cuenta las hipofisarias (24,25): hipofisitis linfocítica, antecedente de cirugía de hipófisis e insuficiencia hipofisaria posparto (12).

En la tiroiditis de Hashimoto existe infiltración importante de linfocitos que destruye por completo la arquitectura tiroidea normal reemplazándola por centros germinales, folículos linfoides y células de Hurtle (26). Más del 85% de las pacientes con esta enfermedad tienen títulos altos de anticuerpos contra la tiroperoxidasa (Anti-TPO) enzima fundamental para la síntesis de hormona tiroidea (24). La proporción de mujeres embarazadas con TSH sérica anormal que tienen disfunción tiroidea autoinmune es de 40% a 60%, en comparación con una prevalencia de solo 11,7% de mujeres no embarazadas, en el mismo rango de edad, que tienen anticuerpos positivos (27).

El hipotiroidismo durante el embarazo generalmente se presenta con signos y síntomas vagos e inespecíficos que tienden a confundirse con las quejas propias de la gestación como la fatigabilidad fácil y los calambres musculares, especialmente a comienzos del embarazo. En hipotiroidismos más profundos se pueden ver ganancia de peso mayor que la esperada para el embarazo, caída del cabello, hipersomnolia o insomnio, cambios en la voz, edema periorbitario, estreñimiento, uñas quebradizas, piel seca, olvidos frecuentes, lentitud psicomotora y lentitud en la fase de relajación del reflejo aquiliano (12,19,28).

El diagnóstico y seguimiento del hipotiroidismo primario se hacen con base en el nivel de TSH. El nivel de T4L no se encuentra estandarizado en todas las poblaciones para los diferentes trimestres de la gestación (12). El rango de referencia de la TSH es de 0,45-4,5 mU/L en la población general (12,21). Sin embargo, datos recientes indican que 95% de las pacientes gestantes tienen un valor de TSH menor de 2,5 mU/L; las mujeres que tienen la TSH por encima de este valor, aunque estén dentro del rango normal, tienen mayor riesgo de progresar a hipotiroidismo. Se busca mantener niveles de TSH menores de 2,5 mU/L durante el primer trimestre y menores de 3 mU/L durante el segundo y tercer trimestres (12,29).

Con el hipotiroidismo pueden presentarse diversas complicaciones que afectan al binomio madre-feto, entre ellas: abrupcio de placenta, preeclampsia, hemorragia posparto, aborto, disfunción cardíaca, anemia, restricción del crecimiento intrauterino, depresión, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad perinatal (12,20,29-31). Las mujeres con anticuerpos circulantes presentan mayor riesgo de

abortos espontáneos; en presencia de enfermedad autoinmune contra la tiroides, independientemente de la concentración de TSH y hormonas tiroideas, se debe considerar el embarazo como de alto riesgo (27). Hay que darles cuidadosa atención a los efectos de concentraciones bajas de tiroxina sobre el desarrollo neurológico, psíquico e intelectual. El paso de hormonas tiroideas por la placenta se produce tanto antes como después de que la glándula tiroides fetal comience a secretar T3 y T4, lo que ocurre aproximadamente entre las semanas 12 y 24 (23). Durante el primer trimestre y parte del segundo, mientras se desarrolla la arquitectura cerebral, la tiroxina es proporcionada casi exclusivamente por la madre (31,32). Por esta razón, las deficiencias de hormona en este período crucial causan más daños que en etapas posteriores; ellos se manifiestan con disminución del coeficiente intelectual y alteraciones del desarrollo psicomotor (33). El tratamiento de elección es la levotiroxina. Es importante tener en cuenta que los requerimientos de hormona tiroidea aumentan entre 30% y 50% durante la gestación sobre la dosis usada antes del embarazo (19,34).

Se recomienda medir la TSH al confirmar embarazo, aumentar en cerca del 20% la dosis total semanal de levotiroxina y hacer control a las seis a ocho semanas con una nueva medición de TSH; si está ajustada para el rango esperado, medirla al menos una vez cada trimestre. Al finalizar el embarazo se debe reducir la dosis de levotiroxina a la que se usaba antes de la concepción y hacer control de la función tiroidea en seis semanas. En esta revisión no se considera el hipotiroidismo subclínico porque está claro que la concentración sérica de TSH menor de 2,5 mU/L en el primer trimestre y por debajo de 3 mU/L en el segundo y tercer trimestres, es indicación para iniciar el tratamiento (35-38).

## Nódulo tiroideo en el embarazo

El término nódulo tiroideo se refiere al crecimiento anormal de las células tiroideas formando una masa diferenciable del resto de la glándula. Se encuentran nódulos tiroideos palpables aproximadamente en el 5% de la población general (1,24), con mayor prevalencia en mujeres en edad fértil y la mayoría de naturaleza benigna (39-41). La probabilidad de tenerlos aumenta con la edad. Los nódulos

benignos pueden aumentar en tamaño y número. La mayoría de los nódulos palpables son mayores de un centímetro de diámetro, pero la capacidad de distinguir un nódulo depende de su localización en la glándula (superficial o profunda), de las características anatómicas del cuello del paciente y de la experiencia del examinador. Como parte de la anamnesis se debe indagar por signos y síntomas de hipofunción o hiperfunción tiroidea, crecimiento rápido o doloroso o indicios de inflamación aguda. Los nódulos mayores de cuatro centímetros deben alertar al evaluador de un mayor riesgo de malignidad; lo mismo es válido para el aumento de la consistencia y las adenopatías palpables en la cara lateral del cuello, independientemente del tamaño.

Cuando en el examen físico se encuentra un nódulo tiroideo mayor de 1 cm, se recomienda medir la TSH y hacer ecografía de tiroides para caracterizar y describir otros nódulos. En caso de obtener hallazgos sospechosos de malignidad (hipoecogenicidad, microcalcificaciones, hipervascularización central, bordes mal delimitados, adenopatías redondeadas en la cara lateral del cuello) (42,43) se recomienda hacer biopsia aspirado con aguja fina (BACAF) en pacientes con TSH normal o elevada. En caso de confirmar malignidad, la cirugía (tiroidectomía total) se limita al segundo trimestre o después del parto (40). Se ha observado mayor prevalencia de nódulos tiroideos en mujeres multíparas (hasta tres veces más que en las nulíparas) (11) y de edad avanzada (41). Durante el embarazo se ha descrito el aumento de tamaño de la glándula tiroides, incluyendo los nódulos preexistentes (41).

El tratamiento del hipertiroidismo causado por un nódulo tiroideo durante el embarazo consiste en usar temporalmente medicación antitiroidea,  $\beta$ -bloqueadores y en algunos casos nacer la cirugía en el segundo trimestre. El tratamiento de elección del nódulo tiroideo autónomo es el yodo radiactivo o la cirugía en caso de nódulos grandes (mayores de cuatro centímetros); sin embargo, estas opciones definitivas se deben aplicar una vez termine el embarazo e incluso la lactancia (39). Existen factores de riesgo para malignidad del nódulo tiroideo: consumo de sustancias bociógenas, radiaciones externas y déficit de yodo (43). Si se detecta cáncer papilar o folicular, que son formas bien diferenciadas de cáncer

tiroideo, caracterizadas por su crecimiento lento, se recomienda hacer la cirugía después del parto. La variante de Hürthle de cáncer folicular es más agresiva y por lo general se debe hacer la resección quirúrgica inmediatamente después del diagnóstico. Cuando el cáncer de tiroides se trata quirúrgicamente durante el embarazo, la terapia ablativa con yodo radiactivo se debe llevar a cabo después del parto, evitando además el período de lactancia (40).

Toda paciente con hipotiroidismo posquirúrgico requiere suplencia con levotiroxina, buscando niveles de TSH más bajos que los del rango poblacional (0,1-0,4 mU/L en pacientes clasificadas como de bajo riesgo y cercana a 0,1 mU/L en las de riesgo alto) para evitar el crecimiento de las células tiroideas. La dosis recomendada de levotiroxina es cercana a 2,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  con ajustes según el nivel de TSH (44). Se recomienda hacer BACAF para los nódulos mayores de un centímetro de diámetro, preferiblemente guiada por ecografía.

## Tiroiditis posparto

La tiroiditis posparto (TPP) es una enfermedad autoinmune que causa inflamación indolora de la glándula tiroides; se puede desarrollar dentro del primer año siguiente al embarazo, independientemente de que haya terminado en parto o aborto (45). La prevalencia es variable: se la ha informado desde 1,1% hasta 16,7% debido a la diversidad en los métodos de diagnóstico y a factores étnicos y genéticos. En la mayoría de los artículos se la reporta en un 10% de las pacientes (12,22). La prevalencia es más alta, 15% a 25%, en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 (17,33,46,47) y en las que tienen historia de un episodio previo de TPP, ya que tiende a la recidiva en un 70% de los casos (17,36,48); también cuando los anticuerpos anti-TPO son positivos, cuando hay historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune y, más dudosamente, si antes ha habido otra enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, lupus eritematoso). Al final del primer año, la mayoría de las mujeres con TPP están eutiroides (49).

Existe relación entre la TPP y los haplotipos HLA DR-3, DR-4 y DR-5. Hay similitud entre los genes involucrados en la TPP y la tiroiditis de Hashimoto (45,50). Durante el embarazo se desarrolla un estado de tolerancia

inmunológica, por lo que habitualmente algunas enfermedades autoinmunes muestran remisión y es en el período posparto cuando en forma habitual se presentan las exacerbaciones. Durante el posparto se han demostrado títulos elevados de anticuerpos antitiroideos y cambio en el perfil de las citocinas a favor de las Th1, lo que favorece la respuesta inflamatoria. Además de los factores genéticos involucrados en la génesis de la TPP, también se han descrito factores ambientales como la ingestión de yodo y el consumo de tabaco (45,50).

Se desconocen los mecanismos exactos por los cuales se desarrolla la TPP. Además de los factores genéticos y ambientales se ha planteado la teoría del microquimerismo, que se refiere a la presencia de células de otro individuo en los diferentes órganos y tejidos, incluida la sangre. Las células fetales atraviesan la placenta y son capaces de llegar hasta la glándula tiroides de la madre, provocando una reacción autoinmune similar a la de injerto contra huésped. Se han encontrado células fetales en la glándula tiroides de pacientes con enfermedades autoinmunes, pero todavía faltan estudios al respecto (50).

El cuadro clínico descrito clásicamente se caracteriza por una evolución trifásica: primero una fase de tirotoxicosis entre el primer y tercer meses posparto, seguida por una fase de hipotiroidismo entre los meses tercero y cuarto hasta llegar al eutiroidismo en el curso de unos meses en la gran mayoría de las pacientes (45,51). La fase de tirotoxicosis se diagnostica partiendo de los síntomas de hiperfunción tiroidea asociados a una concentración sérica baja de TSH y a la presencia de anticuerpos anti-TPO altos, en mujeres que tienen TRAb negativos. El nivel de T4 libre está generalmente elevado, pero puede estar en la parte superior del rango normal de referencia. En este período es importante hacer un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves.

Durante la fase hipotiroidea, que generalmente dura más, pueden aparecer síntomas como fatiga, depresión, piel seca, alteraciones de la memoria y de la concentración, frecuentemente atribuidas al período posparto. Un nivel elevado de TSH después del parto, en presencia de anticuerpos anti-TPO es patognomónico de la tiroiditis posparto. El seguimiento es importante porque en 30% de estas mujeres se desarrolla hipotiroidismo permanente en

los años que siguen al episodio (51-54). Se consideran factores asociados a esta evolución los títulos elevados de anticuerpos anti-TPO durante el embarazo y/o la TPP previa, diabetes mellitus tipo 1, el hipotiroidismo aislado y grave y la hipoecogenicidad tiroidea (55).

A pesar de que este es el cuadro clínico clásico, no es el más común. Se ha encontrado, en un 43% de los casos, el hipotiroidismo sin tirotoxicosis previa. Esta solo se presentó en 32% de los casos. La presentación menos frecuente es la bifásica que se encuentra en un 25% de las pacientes (53). Durante la fase de tirotoxicosis no es necesario usar medicamentos, a menos que la sintomatología sea muy grave y en este caso se recomienda usar temporalmente solo los  $\beta$ -bloqueadores (propranolol 40-120 mg/día o atenolol 25-50 mg/día). En algunos casos, durante la fase hipotiroidea y según el nivel de elevación de la TSH, se recomienda utilizar levotiroxina en dosis bajas, que no está contraindicada en el período de lactancia, por un período de 6 a 12 meses, por el carácter autolimitado de la enfermedad en la mayoría de los casos, y medir TSH y T4L cuatro a seis semanas después de la suspensión de los medicamentos para descartar un hipotiroidismo permanente (12,22,36,45,51,55).

### Manejo farmacológico: hipotiroidismo clínico

En el hipotiroidismo lo ideal es lograr un valor de TSH por debajo de 2,5 mU/L en el primer trimestre y menor de 3 mU/L en el segundo y tercer trimestres. Para ello se requiere aumentar la dosis de levotiroxina entre 30% y 50% en comparación con la requerida antes del embarazo. El tratamiento con levotiroxina se debe titular de acuerdo con el peso (2 a 2,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ), teniendo en cuenta hacer aumentos alrededor del 30% de la dosis basal. El incremento en la hormona depende de la causa del hipotiroidismo; así, las mujeres que hayan recibido yodo radiactivo necesitan dosis más altas que aquellas con enfermedad tiroidea autoinmune. Para mujeres con niveles séricos de TSH entre 5 y 10 mU/L, se propone aumentar la dosis de levotiroxina en 25  $\mu\text{g}/\text{día}$  y para aquellas cuyos niveles séricos de TSH están entre 10 y 20 mU/litro el incremento será de 50  $\mu\text{g}/\text{día}$  (17).

En 2010 se hizo una revisión sistemática Cochrane (56) en la cual se evaluaron las intervenciones que se deben hacer en mujeres gestantes con

hipotiroidismo en comparación con el grupo control. Las intervenciones se dividieron en dos ejes, así: 1) levotiroxina frente a placebo (n = 115): se evaluaron como resultados primarios la tasa de preeclampsia, para la cual el tratamiento no demostró disminuir el porcentaje en comparación con el grupo placebo. En cuanto a parto pretérmino el tratamiento con levotiroxina demostró una reducción del 72% (RR: 0,28; IC95%: 0,10 a 0,80). En cuanto a resultados secundarios se evaluó la tasa de abortos: en el grupo en tratamiento con levotiroxina fue de 3,5% y en el grupo control, de 13,7% (RR: 0,25; IC95%: 0,06 a 1,15). 2) Selenometionina (selenio) frente a placebo (n = 169): se evaluó como resultado primario la preeclampsia, que no mostró diferencia entre los dos grupos (RR: 1,44; IC95%: 0,25 a 8,38). Para parto pretérmino los resultados fueron similares para ambos grupos (RR: 0,96; IC95%: 0,20 a 4,61). Como resultados secundarios es importante resaltar que el selenio demostró reducir la tasa de tiroiditis posparto (TPP) en un 41% (RR: 0,59; IC95%: 0,38 a 0,90). Además, el selenio a la dosis de 200  $\mu\text{g}/\text{día}$  demostró tener un efecto importante en la reducción del hipotiroidismo permanente que a veces acompaña a la TPP, así, 11,7% (grupo selenio) frente a 20,3% (grupo control).

### Hipertiroidismo

Los antitiroideos orales son el principal tratamiento de la enfermedad de Graves durante el embarazo: propiltiuracilo, metimazol y carbimazol han sido los medicamentos utilizados para este fin; ellos inhiben la síntesis de las hormonas tiroideas mediante la reducción en la organificación del yodo y el acoplamiento de la yodotirosina (17). El embarazo por sí mismo no altera la farmacocinética del metimazol (MTM), aunque puede disminuir el nivel sérico de propiltiuracilo (PTU) (57). Este último tiene una mayor unión a albúmina por lo que teóricamente tiene un menor paso a la placenta si se lo compara con el MTM, aunque algunos estudios han mostrado que las concentraciones séricas de ambos medicamentos son iguales (58). No se ha mostrado que el tratamiento del hipertiroidismo subclínico tenga ventajas sobre los resultados al final de la gestación, por lo que no se recomienda hacerlo (59-62).

No hay diferencias en el efecto de estos medicamentos antitiroideos (MAT) sobre la función tiroidea fetal.

Lo ideal al usarlos es tratar de normalizar la función tiroidea materna sin afectar el funcionamiento de la tiroides fetal. En la literatura aún no hay consenso acerca de si existe relación directa entre el uso de MAT y alteración en la función tiroidea fetal (17). Un estudio reportó que con dosis bajas de estos medicamentos (PTU 100 mg y MTM 10 mg) la función tiroidea fetal se afecta moderadamente (63).

En conclusión, el PTU debe ser el fármaco de primera línea, especialmente durante el primer trimestre. Se puede usar el MTM si no se cuenta con PTU o si la paciente no lo tolera o tiene una respuesta adversa a él. La tiroidectomía puede estar indicada durante el embarazo como terapia para la enfermedad de Graves en las siguientes circunstancias: 1. Si la paciente ha tenido reacciones adversas mayores a los medicamentos antitiroideos; 2. Si se requieren constantemente dosis altas de antitiroideos; 3. Si la paciente no tiene buena adherencia a la terapia antitiroidea y sigue hipertiroides. El tiempo óptimo para la cirugía es el segundo trimestre. No hay datos que recomienden la terminación del embarazo después de la exposición a I<sup>131</sup>.

La Asociación Americana de Tiroides (ATA, por la sigla en inglés de *American Thyroid Association*), en un trabajo conjunto e interdisciplinario con la Asociación Tiroidea de Asia y Oceanía, la Sociedad Latinoamericana de Tiroides, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la Alianza Norteamericana de Parteras, desarrolló una guía de diagnóstico y tratamiento de los trastornos tiroideos durante el embarazo y el puerperio, que fue presentada en 2011 después de haber sido discutida y avalada por diferentes organizaciones que tienen un papel en el enfoque de las enfermedades de la glándula tiroides. La fuerza de cada recomendación se calificó de acuerdo con los lineamientos de la *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF). A continuación se resumen las principales indicaciones y las de mayor evidencia (64):

## Pruebas tiroideas

- Nivel A: el método óptimo para medir las concentraciones séricas de T4L durante el embarazo consiste en obtener tiroxina ultrafiltrada o dializada de muestras sanguíneas, mediante

extracción en línea/cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Si esta técnica no está disponible, el médico debe medir la T4L con el método que tenga disponible, sin olvidar que la TSH indica con mayor precisión el funcionamiento de la glándula tiroides durante el embarazo.

- Nivel B: se deben aplicar los rangos de TSH para cada trimestre en una población con ingesta adecuada de yodo.
- Nivel I: los valores de referencia de la TSH para cada trimestre son: primer trimestre 0,1 a 2,5 mIU/L, segundo trimestre 0,2 a 3,0 mIU/L y tercer trimestre 0,3 a 3 mIU/L.

## Hipotiroidismo y embarazo

- Nivel A: toda mujer gestante con cifras de TSH por encima de los valores de referencia para cada trimestre asociadas a disminución de T4L, y las mujeres con niveles de TSH mayores de 10 mIU/L independientemente de la T4L deben recibir tratamiento.
- Nivel A: el tratamiento recomendado para el hipotiroidismo materno es la administración de levotiroxina (LT4). No se recomienda usar otras preparaciones tiroideas.
- Nivel A: el incremento de LT4 es individual para cada paciente (desde 10% hasta 80%). La etiología de la enfermedad tiroidea y el control metabólico antes de la gestación pueden dar una idea del aumento en la dosis.
- Nivel A: en la gestante con enfermedad de Hashimoto controlada, no se recomiendan otras ayudas de laboratorio y/o de imágenes tiroideas (salvo el perfil tiroideo), a menos que la condición de la madre o el feto lo ameriten.
- Nivel B: las mujeres con hipotiroidismo subclínico y anticuerpos anti-TPO positivos deben recibir LT4.
- Nivel B: las mujeres que previamente recibían terapia con LT4 y quedan en embarazo deben aumentar la dosis en 25% a 30% independientemente de la dosis que venían recibiendo. Si planean quedar en embarazo se deben alcanzar cifras preconcepcionales de TSH menores de 2,5 mIU/L.

- Nivel B: se debe monitorizar a las gestantes eutiroideas con anticuerpos antitiroideos positivos con TSH sérica cada cuatro semanas durante la primera mitad del embarazo y luego al menos una medición entre las semanas 26 y 32 de la gestación.
- Nivel C: aunque un estudio mostró la reducción en las tasas de tiroiditis posparto con el uso de selenio, no hay otros estudios que demuestren esta reducción, por lo que en la actualidad no se recomienda la administración de selenio.
- Nivel I: no hay suficiente evidencia para recomendar o desaconsejar la medicación de LT4, o la búsqueda de anticuerpos antitiroideos en mujeres eutiroideas con abortos esporádicos o recurrentes, o sometidas a fertilización *in vitro*.

### Tirotoxicosis y embarazo

- Nivel A: en gestantes con hipertiroidismo e hiperémesis gravídica se recomienda terapia de apoyo, manejo de la deshidratación y hospitalización si es necesario. Las mujeres con tirotoxicosis deben ser tratadas hasta conseguir un estado de eutiroidismo antes de iniciar el embarazo.
- Nivel A: rara vez se indica la tiroidectomía en el embarazo. Si hay que hacerla, el momento adecuado es durante el segundo trimestre.
- Nivel A: metimazol a la dosis de 20 a 30 mg/día es seguro para madres lactantes y sus recién nacidos. Propiltiuracilo a la dosis de 300 mg/día es un agente de segunda línea dada la preocupación que existe sobre la toxicidad hepática grave.
- Nivel B: si la paciente tiene historia de enfermedad de Graves, se deben hacer mediciones séricas de TRAb entre las semanas 20 y 24 de gestación.
- Nivel I: se prefiere el propiltiuracilo para el tratamiento del hipertiroidismo en el primer trimestre.

### Suplementación con yodo

- Nivel A: toda mujer durante la gestación y la lactancia debe tener una ingesta mínima de yodo de 250  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

- Nivel A: en áreas diferentes a Norteamérica las estrategias para asegurar una ingesta adecuada de yodo durante la preconcepción, el embarazo y la lactancia deben variar en función de los hábitos alimentarios regionales y la disponibilidad de sal yodada.
- Nivel C: consumos de yodo superiores a 500-1.000  $\mu\text{g}/\text{día}$  se deben vigilar estrechamente por el riesgo de hipotiroidismo fetal.

### Nódulos tiroideos y cáncer de tiroides

- Nivel A: el enfoque diagnóstico óptimo para los nódulos tiroideos detectados durante el embarazo está basado en una estratificación del riesgo. Todas las mujeres como parte de su estudio deberían tener una historia clínica y un examen físico completos, una medición de la TSH sérica y una ecografía de cuello.
- Nivel A: la aspiración por aguja fina para nódulos linfoides o tiroideos no confiere riesgos adicionales al embarazo. El uso de imágenes o la determinación de la captación de yodo radiactivo, o como parte de la terapia, está contraindicado durante el embarazo. El uso de yodo radiactivo en las 12 semanas previas a la concepción no genera un daño aparente sobre la tiroides fetal.
- Nivel B: dado que el pronóstico de las mujeres con cáncer de tiroides bien diferenciado y sin tratamiento durante el embarazo es igual al de las pacientes no embarazadas, se puede diferir la cirugía hasta el posparto. La cirugía de carcinoma tiroideo durante el segundo trimestre del embarazo no se ha asociado con un aumento de la mortalidad materna o fetal. Si existe un crecimiento sustancial del carcinoma o se presentan metástasis antes de la primera mitad de la gestación, se recomienda hacer la cirugía.

### Tiroiditis posparto (TPP)

- Nivel A: las mujeres con tirotoxicosis transitoria posparto solo deben recibir  $\beta$ -bloqueadores según sus síntomas. Las pacientes que tienen una fase de hipotiroidismo sintomático deben ser tratadas con LT4 y evaluar con una nueva TSH en cuatro a seis semanas.

- Nivel A: las mujeres con historia previa de TPP deben ser evaluadas anualmente con mediciones de TSH sérica para descartar hipotiroidismo permanente.
- Nivel B: las mujeres con depresión posparto deben tener mediciones de TSH, T4L y anticuerpos antitiroideos.

### Tamización de trastornos tiroideos en el embarazo

- Nivel B: en la primera consulta prenatal se deben hacer mediciones de TSH en las mujeres con alto riesgo de hipotiroidismo: historia de disfunción tiroidea, edad mayor de 30 años, anti-TPO positivos, diabetes tipo 1 u otros trastornos autoinmunes, historia de irradiación del cuello, IMC mayor de 40 kg/m<sup>2</sup>, infertilidad, lugar de residencia en área con deficiencia de yodo, uso de amiodarona o litio.
- Nivel I: no existe suficiente evidencia para recomendar la tamización universal de TSH sérica en la primera consulta de control prenatal.
- Nivel I: no existe evidencia suficiente a favor o en contra de hacer mediciones de TSH en mujeres con riesgo de hipotiroidismo en la consulta preconcepcional.

### Terapia antitiroidea y teratogenicidad

Existen reportes que asocian el uso de MTM con efectos sobre el feto: aplasia cutis y de coanas y atresia de esófago. En la actualidad aún hay controversia sobre el papel teratogénico de este medicamento. Lo que sí se sabe es que su uso durante el primer trimestre de la gestación aumenta la probabilidad de desarrollar alteraciones en la formación ectodérmica. No existen estudios que demuestren certeramente que el uso de PTU se asocie a malformaciones, por lo cual se prefiere usarlo al menos durante el primer trimestre de gestación (17).

### Terapia antitiroidea y lactancia

Anteriormente la creencia era que los medicamentos antitiroideos podían pasar al recién nacido por la leche materna y modificar su función tiroidea. Sin embargo, recientes estudios demuestran que no existe

alteración en la función tiroidea de 159 lactantes, hijos de madres que recibían terapia antitiroidea por períodos entre tres semanas y ocho meses. En conclusión, es seguro el uso de MAT durante la lactancia (17).

### Mala absorción de levotiroxina

Las gestantes tienen modificaciones en la farmacocinética y farmacodinamia de muchos medicamentos, entre ellos la levotiroxina. Además, ciertas comorbilidades pueden alterar la absorción del medicamento, tales como: enfermedades gastrointestinales, hepáticas o pancreáticas y cirugía gastrointestinal previa; lo mismo ocurre con algunos fármacos (65).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010 Jun;37(2):173–93.
2. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Sep;36(3):595–615, v.
3. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8 Suppl):S1–47.
4. Vanderpump M. Thyroid function and pregnancy: epidemiology and iodine status. In: Lazarus J, Pirags V, Butz S, editors. *The Thyroid and Reproduction.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 39–45.
5. Gliener D. Thyroid disease during pregnancy. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 9th ed. 2005. p. 1086–108.
6. Urquiza G. Hipertiroidismo y embarazo: a propósito de un caso clínico. *Cuadernos.* 2005;50:1–3.
7. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2354–9.
8. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005 Mar 3;352(9):905–17.
9. Arroyo-Cabrales LM, Romero-Maldonado S, Delgado-Becerra A, Martínez-García H. Morbilidad

del hijo de madre hipertiroidea en una institución de tercer nivel. *Perinatol Reprod Hum*. 2003;17(3):160–8.

10. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jan;160(1):1–8.
11. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Mar;35(1):117–36, vii.
12. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Nov;108(5):1283–92.
13. Atkinson S, McGregor AM, Kendall-Taylor P, Peterson MM, Smith BR. Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulins. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982 Jun;16(6):537–43.
14. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Jan;158(1):69–75.
15. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994 Dec;84(6):946–9.
16. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Jan;160(1):63–70.
17. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8 Suppl):S1–47.
18. Palacios H, Solis J. Hipertiroidismo en gestación: clínica, morbi-mortalidad materna, fetal y perinata. *Rev Med Hered*. 1995;6:107–14.
19. Glinoe D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res*. 2003 Aug;13 Suppl A:S45–54.
20. Viva C, Cárdenas J, Cardozo S, Carvajal K, Cifuentes J. Hipotiroidismo y riesgo de aborto. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2009;60(2):179–86.
21. Rashid M, Rashid MH. Obstetric management of thyroid disease. *Obstet Gynecol Surv*. 2007 Oct;62(10):680–8; quiz 691.
22. Macchia C, Sánchez J. Hipotiroidismo en el embarazo. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2007;58(4):316–21.
23. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Úsuga C. Harrison, Principios de medicina interna. 17th ed. México: McGraw-Hill; 2009.
24. Contreras E, Mosquera X, Domínguez M, Parra E. Síndrome de Sheehan: descripción de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2009;60(4):377–81.
25. Yanes M, Turcios S, Alaves E, Cruz J, Rodríguez L, Yanes M. Caracterización clínica y funcional en pacientes con diagnóstico inicial de tiroiditis de Hashimoto en el año 2007. *Rev. Cuba. Endocrinol*. 2008;19:1–9.
26. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526–34.
27. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55–68.
28. Lao TT. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Apr;17(2):123–7.
29. Abalovich M, Gauna A, Gutiérrez S, Mereshian P, Silva Croome M del C. Mesa 1: Tiroideopatías y embarazo. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2007;24(3):160–5.
30. Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol*. 2010 Jan;30(8):774–83.
31. Glinoe D, Abalovich M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ*. 2007 Aug 11;335(7614):300–2.
32. Glendenning P. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Biochem Rev*. 2008 May;29(2):83–5.
33. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):239–45.

34. Lazarus J. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull.* 2010;96:1–12.
35. Premawardhana LDKE, Lazarus JH. Management of thyroid disorders. *Postgrad Med J.* 2006 Sep;82(971):552–8.
36. Yanes M, Rodríguez L, Cruz J, Turcios S, Yanes M. Hipotiroidismo subclínico, ni tan asintomático, ni tan inofensivo. *Rev. Cuba. Endocrinol.* 2009; 20: 51-7. 2009;20:51–7.
37. Fadel A, Gauna A, Rezzónico J, Silva Croome M del C. Mesa 3: Disfunción Tiroidea y Amiodarona. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2009;46(4):32–7.
38. Canciano E, López R, Álvarez Y. Algunas variables de interés para un equipo multidisciplinario regional en el nódulo eutiroideo asociado a la gestación. *Rev Cuba Obstet Ginecol.* 2010;36:502–9.
39. Kung AWC, Chau MT, Lao TT, Tam SCF, Low LCK. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1010–4.
40. Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol.* 2010 Jan;30(8):774–83.
41. Pedroza A. Manejo del nódulo tiroideo: revisión de la literatura. *Rev Colomb Cir.* 2008;23:100–11.
42. Campusano C, Bello F, González R, Lam J, Liberman C, Munizaga F. Consenso de diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos no palpables. *Rev Méd Chile.* 2004;132:1249–55.
43. González H, Mosso L. Cáncer papilar de tiroides: visión actual. *Boletín Esc Med.* 2006;31:87–91.
44. Franco J, Gomez E. Tiroiditis postparto: actualización diagnóstico terapéutica. *Rev Endocrinol Nutr.* 2005;13(2):88–93.
45. Gallas PRI, Stolk RP, Bakker K, Endert E, Wiersinga WM. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol.* 2002 Oct;147(4):443–51.
46. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1993 Mar 15;118(6):419–23.
47. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract.* 1997 May;47(418):305–8.
48. Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Aug;82(8):2455–7.
49. Landek-Salgado MA, Gutenberg A, Lupi I, Kimura H, Mariotti S, Rose NR, et al. Pregnancy, postpartum autoimmune thyroiditis, and autoimmune hypophysitis: intimate relationships. *Autoimmun Rev.* 2010 Jan;9(3):153–7.
50. Muñoz F, Portillo M, Rodríguez A. Tiroiditis postparto. *Medifam.* 2001;11:566–8.
51. Stagnaro-Green A. Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep;87(9):4042–7.
52. Menif O, Omar S, Feki M, Kaabachi N. [Hypothyroidism and pregnancy: impact on mother and child health]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2008;66(1):43–51.
53. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol.* 2005 May;58(5):449–52.
54. Lucas A. Tiroiditis posparto. *Endocrinol Nutr.* 2004;51(5):303–7.
55. Caixàs A, Albareda M, García-Patterson A, Rodríguez-Espinosa J, de Leiva A, Corcoy R. Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4000–5.
56. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2010 Jan;(7):CD007752.
57. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid.* 1994 Jan;4(1):129–33.
58. Gardner DF, Cruikshank DP, Hays PM, Cooper DS. Pharmacology of propylthiouracil (PTU) in pregnant hyperthyroid women: correlation of maternal PTU concentrations with cord serum thyroid function tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Jan;62(1):217–20.
59. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Sep;167(3):648–52.
60. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2002 Jun;109(6):683–8.

61. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006 Feb;107(2 Pt 1):337–41.
62. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med.* 1986 Jul 3;315(1):24–8.
63. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3633–6.
64. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011 Oct;21(10):1081–125.
65. Lips DJ, van Reizen MT, Voigt V, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Neth J Med.* 2004 Apr;62(4):114–8.

