

# Hipotiroidismo y embarazo

## Hypothyroidism and pregnancy

José Manuel Muñoz de Cote Frade,\* Sonia Vorhauer Ramírez,\* Rebeca Rodríguez Lane,\*  
Adriana Palacios Macedo Chavolla,\* Melisa Itzel Villagomez Alemán,\* Rodrigo Ayala Yáñez\*\*

### RESUMEN

El hipotiroidismo en el embarazo repercute de manera directa en las complicaciones maternas y fetales. Esta guía incluye recomendaciones recientes de tamizaje, diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo en el embarazo, así como información adicional sobre eventos obstétricos adversos y pronóstico fetal a largo plazo. Un enfoque clínico apropiado es importante, ya que el tratamiento oportuno puede mejorar el neurodesarrollo y los resultados neonatales. Existe controversia sobre el tamizaje universal o selectivo para hipotiroidismo en pacientes embarazadas. Los estudios favorecen el cribado universal en la primera visita prenatal. El diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo se realiza midiendo los niveles de hormona estimulante de la tiroides y de hormona tiroidea, de acuerdo a los valores normales en cada uno de los trimestres; las hormonas tiroideas son de vital importancia para el neurodesarrollo y el crecimiento cerebral. Las complicaciones maternas más importantes del hipotiroidismo durante la gestación son la pérdida del embarazo, el parto pretérmino y el desprendimiento prematuro de la placenta. Los recién nacidos que cursaron con niveles bajos de hormona tiroidea durante el embarazo tienen una función cognitiva menor. Un tratamiento adecuado puede mejorar la capacidad intelectual y los resultados neonatales a largo plazo.

**Palabras clave:** Hipotiroidismo, tamizaje, diagnóstico, tratamiento.

**Nivel de evidencia:** V

### ABSTRACT

*Hypothyroidism in pregnancy has a direct influence in maternal and neonatal complications. This guideline includes the most recent data about prompt diagnosis and correct treatment. An appropriate clinical approach is important because it can improve results in neurodevelopment and other short and long term neonatal outcomes. There is controversy about universal or selective screening among pregnant patients with hypothyroidism. Studies favor universal screening in the first prenatal visit. The diagnosis of hypothyroidism in pregnancy is made by measuring levels of thyroid stimulating hormone depending on varying values in each one of the trimesters. Thyroid hormones are of vital importance for neurodevelopment and cerebral growth. The most important maternal complications of hypothyroidism in pregnancy are pregnancy loss, preterm labor and placental abruption. Children with low levels of thyroid hormones have lower cognitive function. An adequate treatment can improve brainpower and long-term outcomes.*

**Keywords:** Hypothyroidism, screening, diagnosis, treatment.

**Level of evidence:** V

\* Departamento de Ginecología y Obstetricia.

\*\* Ginecología y Obstetricia. Médico Staff del Centro Médico ABC.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 28/03/2018. Aceptado: 27/02/2019.

Correspondencia: José Manuel Muñoz de Cote Frade

Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154, Col. Tlaxala, Alcaldía Cuajimalpa de Morelos,

05300, Ciudad de México, México. Tel: 55 2955-9323

E-mail: jmmunozdecote@gmail.com

### Abreviaturas:

T3 = Triyodotironina.

T4 = Tiroxina.

hCG = Gonadotropina coriónica humana.

TSH = Hormona estimulante de tiroides.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:

[www.medigraphic.com/analesmedicos](http://www.medigraphic.com/analesmedicos)

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tiroideas durante el embarazo tienen un impacto directo en los resultados perinatales, por lo que se deben reconocer de manera oportuna. Esta guía de uso clínico tiene como objetivo proporcionar la información necesaria para el manejo del hipotiroidismo durante la gestación, así como demostrar la importancia de realizar el tamizaje universal de hipotiroidismo y la suplementación de hormona tiroidea durante el embarazo.

Dentro de las alteraciones endocrinas del embarazo, los trastornos tiroideos ocupan el segundo lugar en frecuencia después de la diabetes mellitus. El hipotiroidismo es una de las endocrinopatías más comunes en mujeres de edad reproductiva.<sup>1-3</sup>

Algunas de las complicaciones más importantes asociadas al hipotiroidismo durante la gestación son estados hipertensivos del embarazo, ruptura prematura de membranas,<sup>4</sup> diabetes gestacional, desprendimiento prematuro de la placenta, prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino, ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales, mayor tasa de cesáreas y muerte fetal.<sup>2,5-7</sup>

La función tiroidea materna regula mecanismos metabólicos importantes en etapas tempranas de la gestación.<sup>8</sup>

Los cambios fisiológicos en la función tiroidea más relevantes durante la gestación son:

- Aumento de 30% en el volumen glandular tiroideo.<sup>6,9</sup>
- Aumento de la producción hepática de la tiroglobulina por aumento en la concentración de estrógeno (aumenta dos a tres veces los niveles basales).<sup>10,11</sup>
- El aumento de tiroglobulina hace que disminuya la fracción libre de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) en 10-15%, por lo que se estimula el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides para aumentar la producción de T3 y T4.<sup>9,12,13</sup>
- La gonadotropina coriónica humana (hCG) tiene un efecto hormonal estimulante de tiroides TSH-like débil, por lo que aumenta la producción de hormona tiroidea y disminución de la TSH, sobre todo entre las semanas 8 y 14, que es cuando la hCG alcanza niveles máximos alrededor de 100,000 mUI/mL.<sup>9,14</sup>
- Aumento de las desyodasas placentarias tipo I, II y III.<sup>10</sup>

El hipotiroidismo clínico afecta de 0.3 a 0.5% de todas las mujeres embarazadas,<sup>15-17</sup> el hipotiroidismo subclínico tiene una prevalencia de 2.5% de los embarazos en países no yodo-deficientes y existe controversia acerca de su asociación con pronósticos desfavorables para el embarazo y el feto.<sup>6,12,18,19</sup> Se documentó una prevalencia de hasta 21.1% en población mexicana, de acuerdo a cifras del Instituto Nacional de Perinatología.<sup>6</sup> El hipotiroidismo clínico se presenta en 0.2-0.5% de las mujeres embarazadas y se caracteriza por niveles aumentados de TSH con niveles bajos de T4.<sup>7,12,19</sup>

Hasta 20% de las pacientes con trastornos tiroideos pueden cursar asintomáticas o tener síntomas que fácilmente son confundidos con datos típicos del embarazo: aparecer de manera insidiosa o ser inespecíficos como la fatiga, constipación y edema.<sup>2,12</sup>

El consumo de yodo en el embarazo es necesario para la síntesis de hormonas tiroideas, y en poblacio-

nes con deficiencia es necesario suplementarlo previamente al inicio de la gestación.<sup>20</sup>

## TAMIZAJE

Existe controversia entre las sociedades expertas sobre realizar el tamizaje universal o el tamizaje selectivo para identificar patologías tiroideas en el embarazo, ya que no existe evidencia clara de que la identificación y el tratamiento del hipotiroidismo subclínico mejora el resultado obstétrico y/o fetal.<sup>12</sup>

En la actualidad, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, la Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Americana de Endocrinología Clínica no recomiendan el tamizaje universal de hipotiroidismo durante el embarazo; sin embargo, recomiendan el tamizaje selectivo o basado en factores de riesgo.<sup>21</sup>

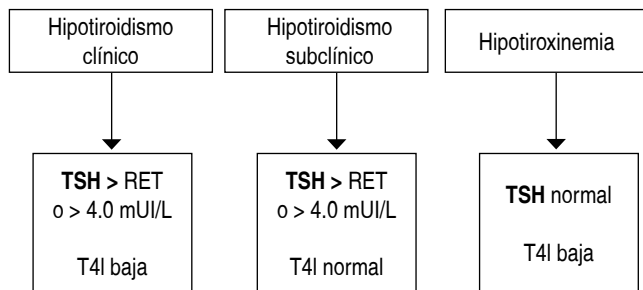
Los factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo en el embarazo son edad mayor de 30 años, historia familiar con hipotiroidismo o enfermedad tiroidea autoinmune, bocio, anticuerpos antitiroideos positivos, síntomas o signos de baja función tiroidea, diabetes mellitus o enfermedad autoinmune, infertilidad, antecedente de aborto espontáneo o parto pretérmino, cirugía tiroidea o radioterapia en cabeza y cuello, y vivir en regiones yodo-deficientes.<sup>21</sup>

Sin embargo, Negro y Stagnaro-Green reportan que, aunque la evidencia actual del hipotiroidismo subclínico no apoya el tamizaje universal, la incidencia e impacto del hipotiroidismo clínico y la habilidad del tratamiento para prevenir los eventos adversos asociados es suficiente para justificar el tamizaje universal. Los expertos sugieren realizarlo entre las seis y nueve semanas de gestación o en la primera consulta prenatal.<sup>22,23</sup>

En el estudio de Cochrane, Reid y colaboradores comentan que, para considerar un tamizaje universal, debe existir suficiente evidencia de una intervención apropiada, la cual no existe en la actualidad, por lo que este estudio recomienda el tamizaje selectivo.<sup>24</sup>

Por el contrario, existen estudios recientes que apoyan el tratamiento del hipotiroidismo subclínico para prevenir complicaciones obstétricas y/o fetales y que demuestran que hay costo-beneficio en el tamizaje universal de las mujeres embarazadas.<sup>7,22,25</sup>

El tamizaje selectivo falla en diagnosticar a una de cada tres mujeres con hipotiroidismo,<sup>16,26</sup> con algunos reportes de hasta 81% de mujeres no diagnosticadas,<sup>23</sup> por lo que no realizar el tamizaje universal impide identificar a la mayoría de las pacientes con patología tiroidea.



RET = Rangos específicos para cada trimestre.

Figura 1: Diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación.

El tamizaje, ya sea universal o selectivo, se realiza con la medición de TSH en suero. Los valores de T4 libre son menos útiles para tamizaje; no obstante, se utilizan para diagnosticar la hipotiroidinemia (TSH dentro de parámetros normales con T4 libre baja).<sup>27,28</sup>

Existen valores específicos de TSH durante el embarazo para cada población. Si no se dispone de valores específicos, se utilizan los recomendados por la Asociación Americana de Tiroides.

Los valores normales de TSH durante el primer trimestre son 0.1-2.5 mUI/L, durante el segundo trimestre 0.2-3.0 mUI/L y 0.3-3.0 mUI/L durante el tercero.<sup>17,22,29</sup>

Con base en los estudios que demuestran que existe un rango de 33-81% de mujeres que no se diagnostican cuando se realiza tamizaje selectivo y el beneficio obstétrico y fetal del tratamiento para mujeres con hipotiroidismo clínico, se recomienda tamizaje universal a todas las mujeres embarazadas en la primera consulta.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del hipotiroidismo en el embarazo es bioquímico, ya que los signos y síntomas pueden ser inespecíficos y se comparten con los del embarazo.

El hipotiroidismo subclínico se caracteriza por tener niveles de TSH elevados y T4 libre dentro de rangos normales. El hipotiroidismo clínico o franco se diagnostica ante valores de TSH superiores a 2.5 mUI/L y valores de T4 libre disminuidos. Se diagnostica hipotiroidinemia cuando los niveles de TSH son normales; sin embargo, los niveles de T4 libre se encuentran disminuidos<sup>22,29,30</sup> (Figura 1).

### RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO

El tratamiento de hipotiroidismo en la mujer embarazada consiste en una sustitución adecuada de las hor-

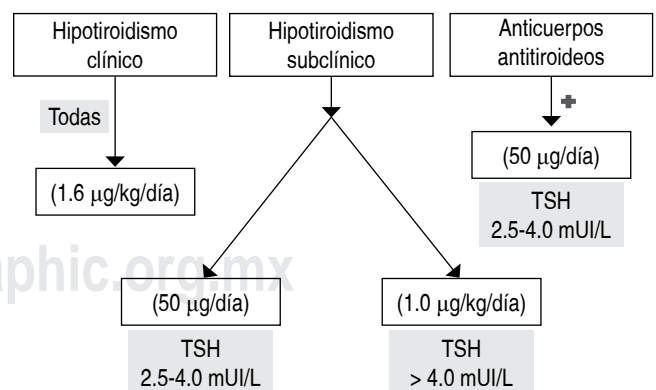
monas tiroideas, con el fin de disminuir el riesgo de los efectos adversos relacionados a esta patología.<sup>12</sup>

Los requerimientos de levotiroxina pueden aumentar un 30-50% durante la gestación.<sup>17,22,31</sup> Las mujeres hipotiroideas deben incrementar la dosis de levotiroxina en 30% en cuanto se confirma el diagnóstico de embarazo (promedio 25-50 µg al día).<sup>23,32-34</sup> Se recomienda iniciar el tratamiento desde las primeras cuatro a seis semanas de gestación y la dosis puede incrementarse gradualmente para mantener la TSH dentro de parámetros normales (meta < 2.5 mIU/L).<sup>22,33,35</sup>

El hipotiroidismo se presenta de manera temprana en mujeres con antecedente de tiroidectomía o tratadas con yodo radioactivo, se debe anticipar el incremento en la demanda de hormona tiroidea y administrar el reemplazo necesario al confirmarse el embarazo. El resto de las mujeres deben ser evaluadas durante la atención prenatal inicial.<sup>12</sup>

Blumenthal y colaboradores apoyan que la sustitución con hormona tiroidea en mujeres embarazadas con hipotiroidismo clínico o subclínico previene las complicaciones obstétricas y fetales.<sup>7-9,12,18</sup>

En mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo clínico se recomienda comenzar el tratamiento con 1.6 µg/kg/día de levotiroxina, en hipotiroidismo subclínico con niveles de TSH entre 2.5-4.0 mUI/L se debe iniciar con 50 µg al día, con niveles de TSH > 4.0 mUI/L se recomienda con 1.0 µg/kg/día de levotiroxina y en pacientes con TSH entre 2.5-4.0 mUI/l y con anticuerpos antitiroideos positivos administrar 50 µg de levotiroxina al día<sup>12,18,23,32</sup> (Figura 2).



Ajustes: cada cuatro semanas con meta de TSH < 2.5 mUI/L.

Modificación de dosis: aumentar o disminuir de 12.5 a 25 µg/día.

Figura 2: Tratamiento con levotiroxina en mujeres que cursan con hipotiroidismo clínico, subclínico y anticuerpos antitiroideos positivos durante el embarazo.

La biodisponibilidad de la levotiroxina puede verse afectada por la ingesta de medicamentos y alimentos. El sucralfato, colestiramina, sulfato ferroso y carbonato de calcio reducen la absorción, mientras que la fenitoína y carbamacepina incrementan su eliminación. Además, las mujeres embarazadas deben espaciar las tomas de la levotiroxina y las vitaminas prenatales por dos o tres horas.<sup>32</sup>

La meta del tratamiento es mantener los niveles séricos de TSH dentro del nivel recomendado para cada trimestre.<sup>33</sup> Los rangos de referencia recomendados por la Asociación Americana de Tiroides son, para primer trimestre: 0.1-2.5 mIU/L, segundo trimestre: 0.2-3.0 mIU/L y tercer trimestre: 0.3-3.0 mIU/L.<sup>12,18,26</sup>

De acuerdo al equipo de Fitzpatrick, la TSH debe ser revalorada cuatro a seis semanas después del cambio de dosis, una vez alcanzados los niveles normales de TSH se debe valorar al menos cada ocho semanas.<sup>12,23,32</sup>

Estudios demuestran que la mayor parte de las mujeres (75%) que cursaron con hipotiroidismo subclínico en el embarazo se volverá eutiroidea en cinco años, mientras que el otro 25% permanecerá con valores elevados de TSH, siendo un factor de riesgo la presencia de anticuerpos antitiroideos.<sup>23</sup> La TSH debe ser reevaluada seis semanas después del parto.<sup>32</sup>

## EVENTOS OBSTÉTRICOS ADVERSOS

Las hormonas tiroideas son críticas para el metabolismo, la producción de energía, la formación temprana de la placenta y el desarrollo neurológico.

Las mujeres hipotiroideas que no reciben tratamiento médico tienen mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales,<sup>36</sup> como mayor prevalencia de cardiopatías congénitas,<sup>37</sup> muerte perinatal, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, ruptura prematura de membranas, aborto espontáneo, presentación pélvica y muerte fetal.<sup>2,30,38-42</sup>

Un estudio avalado por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia evaluó un total de 223,512 embarazos en 12 centros, de los que se identificó un total de 3,183 casos de hipotiroidismo; éstos se asociaron con un mayor riesgo de preeclampsia (RR, 1.47), diabetes gestacional (RR, 1.57), parto por cesárea (RR, 1.31), parto pretérmino (RR, 1.3) y admisión en la unidad de cuidados intensivos neonatales (RR, 2.08) e indican que los resultados adversos se reducen en mujeres con enfermedad tiroidea tratada de manera adecuada.<sup>43</sup>

En el sur de Italia se realizó un estudio en 4,562 mujeres embarazadas. El parto pretérmino aumentó significativamente entre las mujeres con hipotiroidismo subclínico (RR, 1.81 para TSH 2.5-4.0 mIU/mL y RR 2,33 para TSH > 4.0).<sup>44</sup>

El hipotiroidismo subclínico se relaciona con tasas más altas de desprendimiento placentario, peso extremadamente bajo al nacer y parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación.<sup>45</sup>

En un estudio realizado por Wang y Teng, la incidencia de abortos espontáneos en madres con hipotiroidismo subclínico fue superior a la del grupo de madres con TSH normal (15.4 vs 8.8%); concluyen que la incidencia de abortos espontáneos en mujeres que recibieron tratamiento con levotiroxina fue menor que en mujeres que no recibieron tratamiento.<sup>46</sup>

Se recomienda iniciar el tratamiento desde etapas tempranas de la gestación para disminuir la incidencia de los eventos obstétricos adversos condicionados por el hipotiroidismo, ya sea clínico o subclínico.<sup>47</sup>

## PRONÓSTICO FETAL A LARGO PLAZO Y SEGUIMIENTO

La asociación entre la patología tiroidea y la afeción en el desarrollo neuropsicológico fetal no está bien establecida. Se ha reportado que niños nacidos de mujeres con bajos niveles de hormona tiroidea tienen menor función cognitiva.<sup>13,48,49</sup>

La hormona tiroidea está involucrada en la regulación del desarrollo cerebral fetal. La neurogénesis inicia a las cinco semanas de gestación y se han detectado receptores de hormona tiroidea en el cerebro fetal desde las ocho semanas de gestación, un periodo embrionario que refleja la rápida proliferación y crecimiento neuronal. El cerebro fetal es críticamente dependiente de la hormona tiroidea para el desarrollo normal.<sup>1</sup>

La primera fase de velocidad de crecimiento máximo de estructuras cerebrales (proliferación, diferenciación y migración neuronal en la corteza cerebral y el hipocampo) es dependiente de la hormona tiroidea materna,<sup>20</sup> la glándula tiroides fetal adquiere la capacidad de sintetizar hormonas tiroideas a partir de las ocho a 10 semanas de gestación; sin embargo, no es funcional hasta las 18 a 20 semanas de gestación, logrando un eje completamente maduro hasta el nacimiento (2 mg/dL a las 18 SDG llegando a 10 mg/dL a las 40 SDG).<sup>20</sup>

La morfología cerebral, en particular el volumen de materia gris y corteza cerebral, se asocia con el valor de coeficiente intelectual.

**Tabla 1:** Recomendaciones de la Guía Mexicana de práctica clínica IMSS-265-10.

Se recomienda mantener niveles de TSH < 2.5 mUI/L en mujeres con hipotiroidismo que desean embarazarse	Fuerte (Sistema GRADE)
En mujeres con hipotiroidismo preexistente y embarazo se recomienda aumentar la dosis de levotiroxina en 25-30% al momento de la evaluación prenatal	Nivel de evidencia B
Se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina en hipotiroidismo en el embarazo al presentar T4I disminuida, TSH >2.5 mUI/L, en toda mujer con TSH > 10 mUI/L independientemente de los niveles de T4I o con anticuerpos anti-TPO positivos	Nivel de evidencia A

En 2012, Lazarus y colaboradores publicaron un estudio clínico multicéntrico, donde el objetivo fue valorar el efecto del tamizaje temprano y el tratamiento con levotiroxina sobre el coeficiente intelectual a los tres años de vida en niños nacidos de mujeres que cursaron con hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia. El grupo control sin tratamiento de reemplazo con hormona tiroidea tuvo un promedio de coeficiente intelectual de 100 puntos en comparación con el grupo intervención en tratamiento con hormona tiroidea con coeficiente intelectual promedio de 99.2 puntos; concluyen que el tratamiento materno con levotiroxina no mejora significativamente la función cognitiva en niños de tres años.<sup>20</sup>

En 2013, Martijn y su equipo estudiaron la asociación entre función tiroidea materna durante etapas tempranas del embarazo y el coeficiente intelectual valorando la velocidad de respuesta, habilidades visuales y motoras, y determinaron que los niveles bajos de T4L en suero materno al final del primer trimestre predicen una disminución en la velocidad de respuesta y estabilidad en niños de cinco y seis años de edad.<sup>50</sup>

En 2016, Lain publicó un estudio desarrollado en Rotterdam, donde se valoró la asociación entre función tiroidea materna durante etapas tempranas del embarazo y el coeficiente intelectual utilizando examen no verbal y morfología cerebral (volumen de corteza cerebral, hipocampo materia, gris y blanca) y con resonancia magnética. Se concluyó que tanto las bajas como altas concentraciones de T4 libre en sangre materna se asocian a una disminución estadísticamente significativa en el coeficiente intelectual y repercute negativamente en el volumen de materia gris y corteza cerebral.<sup>51</sup>

Después, en 2017, Casey y su grupo publicaron un estudio para valorar el efecto del tamizaje y tratamiento con levotiroxina sobre el coeficiente intelectual a cinco años con resultados similares; concluyeron que el tratamiento con levotiroxina para hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia iniciado entre las ocho y 20 semanas de gestación no mejora significativamente el desarrollo neuro-

cognitivo a cinco años, en comparación con el grupo que recibió placebo.<sup>48</sup>

La dificultad para comprobar que el tratamiento de la deficiencia de hormona tiroidea en el embarazo mejora el coeficiente intelectual a largo plazo radica en que existen muchos factores que pueden modificar el resultado de los exámenes cognitivos, por ejemplo, la educación recibida en los primeros años de vida, nutrición, actividades, factores familiares y sociales. Sin embargo, todos los estudios concluyen que el tratamiento con hormona tiroidea mejora ciertos parámetros neurocognitivos y otros necesitan estudios más extensos para tener resultados más significativos.

La Guía Mexicana de Práctica Clínica IMSS-265-10 expone varias recomendaciones<sup>52</sup> (Tabla 1).

## CONCLUSIÓN

Las concentraciones de hormona tiroidea de origen materno son fundamentales para el neurodesarrollo fetal, sobre todo durante el primer trimestre. El tamizaje de función tiroidea realizado sólo a pacientes que cuentan con factores de riesgo fallará en detectar hasta 81% de mujeres con patología tiroidea; por tal motivo se recomienda realizar el tamizaje universal a todas las pacientes en la primera consulta prenatal.

Estudios recientes demuestran que los niveles bajos de hormona tiroidea durante la gestación aumentan la tasa de eventos obstétricos adversos y, a largo plazo, disminuyen la velocidad máxima de respuesta y estabilidad en niños de cinco y seis años, así como un menor volumen de materia gris y corteza cerebral.

Se recomienda la sustitución de hormona tiroidea a mujeres que cursan con hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Patton P, Samuels M, Trinidad R, Caughey A. Controversies in the management of hypothyroidism during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2014; 69 69 (9): 346-358.
2. Serrano BM. Alteraciones de tiroides y embarazo: resultados perinatales. *Rev Esp Med Quir.* 2013; 18 (3): 200-205.

3. Gómez G, Ruiz R, Sánchez V, Segovia A, Mendoza C, Arellano S. Hipotiroidismo. *Med Int Mex.* 2010; 26 (5): 462-471.
4. Chen L, Du W, Dai J, Zhang Q, Si G, Yang H et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One.* 2014; 9 (10): e109364.
5. Medeiros M, Cerqueira T, Silva Junior J, Amaral M, Vaidya B, Poppe K et al. An international survey of screening and management of hypothyroidism during pregnancy in Latin America. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58 (9): 906-911.
6. Campos-Hinojosa SE, García-de la-Torre JI, Garza Marínez LE. Asociación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad hipertensiva del embarazo. *Ginecol Obstet Mex.* 2016; 84 (7): 413-419.
7. Blumenthal N, Eastman C. Beneficial effects on pregnancy outcomes of thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *J Thyroid Res.* 2017; 2017: 4601365.
8. Ayala-Yáñez R, Velasco-Sordo R, Alfaro-Alfaro J. Repercusiones del hipotiroidismo al principio del embarazo: consideraciones para mejorar el diagnóstico y la intervención. *Ginecol Obstet Mex.* 2016; 84 (10): 652-667.
9. Resnik R, Creasy R, Lams J, Lockwood C, Moore T, Greene M. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice.* Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2013. Print.
10. Laurberg P, Andersen S, Pedersen I, Andersen S, Carle A. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79 (3): 297-304.
11. Hammond K, Cataldo N, Hubbard J, Malizia B, Steinkampf M. Gestational hypothyroidism: development of mild hypothyroidism in early pregnancy in previously euthyroid women. *Fertil Steril.* 2015; 103 (6): 1532-6.e1.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015; 125 (4): 996-1005.
13. Ghassabian A, Henrichs J, Tiemeier H. Impact of mild thyroid hormone deficiency in pregnancy on cognitive function in children: lessons from the Generation R Study. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28 (2): 221-232.
14. Roti E, Minelli R, Salvi M. Clinical review 80: management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (5): 1679-1682.
15. Kumar A, Singh R, Prasad S. Hypothyroidism during pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16 (3): 364-370.
16. Nazarpour S, Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, AlaviMajid H, Azizi F. Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding for diagnosis of thyroid disorders. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174 (1): 77-83.
17. Maraka S, Singh N, O'Keefe D, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza A et al. Effects of increasing levothyroxine on pregnancy outcomes in women with uncontrolled hypothyroidism. *Clinical Endocrinology (Oxf).* 2017; 86: 150-155.
18. Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid.* 2013; 23 (11): 1479-1483.
19. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4 (1): 35-43.
20. Lazarus J, Bestwick J, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R et al. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *N Engl J Med.* 2012; 366 (6): 493-501.
21. De Groot L, Abalovich M, Alexander E, Amino N, Barbour L, Cobin R et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (8): 2543-2565.
22. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper D. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1 (3): 228-237.
23. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ.* 2014; 349: g4929.
24. Reid S, Middleton P, Cossich M, Crowther C, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; 5: CD007752.
25. Villagelin D, Comarella A, Tiago D, Ward L. Management of gestational hypothyroidism: results of a Brazilian survey. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60 (1): 16-20.
26. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (1): 203-207.
27. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Lailla J et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: Universal screening is justified. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59 (9): 547-560.
28. Milanese A, Brent G. Management of hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18 (5): 304-309.
29. Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou 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): 315-389.
30. Chen S, Zhou X, Zhu H, Yang H, Gong F, Wang L et al. Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 86 (6): 816-824.
31. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page R. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63 (5): 560-565.
32. Fitzpatrick D, Russell M. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010; 37 (2): 173-193.
33. Yim C. Update on the management of thyroid disease during pregnancy. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016; 31 (3): 386-391.
34. Kalra B, Gupta Y, Kalra S. Preconception management of thyroid disorders. *J Pak Med Assoc.* 2017; 67 (4): 645-647.
35. Uchida S, Maruyama T, Kagami M, Miki F, Hihara H, Katakura S et al. Impact of borderline-subclinical hypothyroidism on subsequent pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43 (6): 1014-1020.
36. Cooper D, Pearce E. Subclinical hypothyroidism and hypothyroxinemia in pregnancy-still no answers. *N Engl J Med.* 2017; 376 (9): 876-877.
37. Grattan M, Thomas D, Hornberger L, Hamilton R, Midodzi W, Vohra S. Maternal hypothyroidism may be associated with CHD in offspring. *Cardiol Young.* 2015; 25 (7): 1247-1253.
38. Vissenberg R, Vrijkotte T, Van der Post J, Fliers E, Goddijn M, Bisschop PH. Abnormal thyroid function parameters in the second trimester of pregnancy are associated with breech presentation at term: a nested cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 199: 169-174.
39. Maraka S, Singh N, O'Keefe D, Espinosa De Ycaza A, Gionfriddo M, Erwin PJ et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016; 26 (4): 580-590.
40. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166 (1): 49-54.
41. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the

- risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*. 2014; 24 (11): 1642-1649.
42. Ma L, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, Liu J et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (9): 1391-1394.
  43. Tan T, Cheng Y, Caughey A. Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194: e1-e3.
  44. Negro R, Schwarts A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (4): 1699-1707.
  45. Arbib N, Hadar E, Sneh-Arbib O, Chen R, Wiznitzer A, Gabbay-Benziv R. First trimester thyroid stimulating hormone as independent risk factor for adverse pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (18): 2174-2178.
  46. Wang S, Teng WP, Li J, Wang W, Shan Z. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrics outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35 (3): 322-325.
  47. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0175708.
  48. Casey B, Thom E, Peaceman A, Varner M, Sorokin Y, Hirtz D et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med*. 2017; 376 (9): 815-825.
  49. Haddow J, Palomaki G, Allan W, Williams J, Knight G, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999; 341 (8): 549-555.
  50. Finken M, Eijdsden M, Loomans E, Vrijkotte T, Rotteveel J. Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6-year-old offspring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (4): 1417-1426.
  51. Lain S, Bentley J, Wiley V, Roberts C, Jack M, Wilcken B et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 756-765.
  52. Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016.