



Repercusiones del hipotiroidismo al principio del embarazo: consideraciones para mejorar el diagnóstico y la intervención

Ayala-Yáñez R,¹ Velasco-Sordo R,² Alfaro-Alfaro J³

Resumen

OBJETIVO: revisar la bibliografía más reciente y determinar si las principales alteraciones en la gestación y desarrollo fetal, generadas por el hipotiroidismo materno, pueden evitarse con el diagnóstico oportuno, si una prueba temprana de tamizaje es útil y si el tratamiento hormonal sustitutivo es benéfico.

CONCLUSIONES: está suficientemente demostrada la trascendencia de la hormona tiroidea durante todo el embarazo; los eventos que se generan desde el inicio son decisivos para definir complicaciones y alteraciones en el feto y la gestación. Hoy día, la sospecha clínica y las pruebas disponibles para establecer el diagnóstico son insuficientes y poco certeras. Las nuevas tecnologías requieren ser menos complicadas y accesibles y hacen falta más estudios para determinar si la intervención terapéutica de reemplazo hormonal (levotiroxina) hace una diferencia y previene complicaciones en el desarrollo fetal, neonatal y la salud del embarazo.

PALABRAS CLAVE: hipotiroidismo y embarazo, complicaciones en gestación temprana, hipotiroidismo en el primer trimestre del embarazo, tiroxina libre, neurodesarrollo, transporte placentario hormonal.

Ginecol Obstet Mex. 2016 October;84(10):652-667.

Impact of hypothyroidism to begining pregnancy: considerations for improved the diagnosis and intervention.

Ayala-Yáñez R,¹ Velasco-Sordo R,² Alfaro-Alfaro J³

Abstract

OBJECTIVE: To review the most recent literature and determine if major changes in pregnancy and fetal development, generated by

¹ Director General, Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo GEN (CIMIGen).

² Médico interno de pregrado, Universidad Anáhuac

³ Médico tratante.

Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: junio 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dr. Rodrigo Ayala Yáñez
rayalaabc@gmail.com

Este artículo debe citarse como

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 oct;84(10):652-667.



maternal hypothyroidism can be avoided with early diagnosis, if an early screening test is useful and if hormone replacement therapy is beneficial.

CONCLUSIONS: It is sufficiently demonstrated the importance of thyroid hormone throughout pregnancy; events that are generated from the beginning are crucial to define complications and abnormalities in the fetus and pregnancy. Today, clinical suspicion and tests available for diagnosis are inadequate and not very accurate. New technologies need to be accessible and less complicated and more studies are needed to determine whether hormone replacement therapeutic intervention (levothyroxine) makes a difference and prevent complications in fetal, neonatal and pregnancy health development.

KEY WORDS: Hypothyroidism and pregnancy, complications in early pregnancy, hypothyroidism in first trimester, thyroxin, neurodevelopment, and placenta hormone transport

¹ Director General, Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo GEN (CIMIGen).

² Médico interno de pregrado, Universidad Anáhuac

³ Médico tratante.
Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Rodrigo Ayala Yáñez
rayalaabc@gmail.com

ANTECEDENTES

Las hormonas tiroideas regulan los mecanismos metabólicos que generan energía en el cuerpo humano, de ahí la importancia de su correcto funcionamiento durante toda la vida, incluso desde antes de la concepción y, más aún, en las etapas iniciales del embarazo. Los receptores de estas hormonas se expresan, fundamentalmente, en el hígado, el corazón y el cerebro; estimulan el crecimiento y desarrollo fetal, neonatal y en la vida adulta mantienen la homeostasis estimulando el consumo de oxígeno y, por ende, el metabolismo basal en varios tejidos.^{1,2} En el hígado estas hormonas tienen un efecto mitógeno que contribuye a los procesos de oxidación de ácidos grasos, la gluconeogénesis, lipogénesis, generación de NADPH y sus equivalentes para la generación de grasa y la protección de radicales de oxígeno. Además, estas hormonas regulan el metabolismo del colesterol, modifican la expresión de la apolipoproteína A1 y, por ende, de los receptores de HDL (sR-B1).³ En el tejido

adiposo promueven la diferenciación de tejido graso blanco e inducen la lipólisis, además de participar en la termogénesis en el tejido adiposo pardo.^{3,4,5} En el corazón pueden incrementar la contractilidad y la frecuencia cardíaca, promover la angiogénesis, la regeneración tisular, los efectos antiapoptóticos y antiinflamatorios.¹ En los músculos y el esqueleto las hormonas tiroideas promueven el catabolismo muscular e incrementan el gasto de energía por inducción de los transportadores de glucosa, sensibles a la insulina.¹ Muchos de estos mecanismos también se generan en el sistema nervioso central, para el desarrollo cerebral.²

El hipotiroidismo tiene efectos debidamente identificados en la vida adulta y se han reportado las alteraciones y complicaciones generadas antes de la concepción como la infertilidad, y a lo largo del embarazo. Esta es la razón de la importancia de establecer el diagnóstico en edades tempranas, para lograr que el embarazo trascurra libre de riesgos.

El objetivo de esta revisión es determinar si las principales alteraciones en la gestación y desarrollo fetal, generadas por el hipotiroidismo materno, pueden evitarse con el diagnóstico oportuno; además, despejar la duda de si una prueba temprana de tamizaje es útil y determinar si el tratamiento sustitutivo hormonal realmente es benéfico.

METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN

BIBLIOGRÁFICA

Se efectuó una búsqueda de artículos publicados en los últimos cinco años en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed y en www.sholar.google.com.mx. de acuerdo con su relevancia y citas. Los términos de búsqueda fueron: "hypothyroidism, early pregnancy complications", y en una segunda revisión: "hypothyroidism", "early pregnancy", "neurodevelopment"; en la tercera: "hypothyroidism complications in pregnancy", "hypothyroidism preeclampsia", "hypothyroidism miscarriage", "abruptio placentae", "treatment and interventions". Luego de la búsqueda se seleccionaron los artículos más relevantes y relacionados con el objetivo de la revisión. De todo lo encontrado se revisaron y analizaron algunas publicaciones originales por su relevancia y vigencia de sus contribuciones.

Fisiología de la hormona tiroidea durante el embarazo

El embarazo es un estado fisiológico con una demanda incrementada de hormona tiroidea debido a sus adaptaciones y requerimientos metabólicos. Durante el embarazo la tasa metabólica se incrementa en 15 a 20% entre los 4 y 8 meses de la gestación. Esto se debe, sobre todo, al aumento en el consumo de oxígeno de la unidad feto-placentaria, ajuste del gasto cardíaco y alteraciones vasculares.⁶ Otras modificaciones son: el metabolismo del yodo, en particular por

el aumento en la tasa de filtración glomerular (que incrementa su eliminación) y la baja reabsorción tubular; todo esto hace que disminuya de manera importante la disponibilidad de este elemento para la síntesis de las hormonas tiroideas. Durante la lactancia, la secreción activa del yodo también modifica este equilibrio.^{7,8}

A lo largo de la gestación se incrementa la concentración de globulina fijadora de tiroides (TBG) por estímulo estrogénico en el hígado y por la reducción en su aclaramiento.⁸⁻¹⁰ La transtiretina y la albúmina también disminuyen su concentración durante la gestación, con lo que aumentan las concentraciones de tiroxina total (T4T), triyodotironina (T3) y triyodotironina reversa (T3r) libres. Esto debe tomarse en cuenta porque los requerimientos de estas hormonas aumentan 1.5 veces, en comparación con la mujer no embarazada.^{1,8,10}

Durante la gestación se altera la producción hormonal tiroidea como consecuencia del estímulo de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Una reacción cruzada por la homología estructural de las hormonas, en los receptores tiroideos para la hormona estimulante de tiroides (TSH), puede dar lugar al hipertiroidismo en casos de enfermedad trofoblástica gestacional. Los picos de hCG se generan en la semana 9 y 14 de la gestación (100,000 a 200,000 UI/L), lo que está en correlación con la disminución de TSH en el primer trimestre del embarazo (Figura 1). Está demostrado que la beta-hCG se une al receptor de TSH para estimular la adenilato ciclasa y generar adenosin monofosfato cíclico (cAMP) y promover la secreción de triyodotironina.^{1,2,10,11} La estimulación de estos procesos enzimáticos y sus similitudes estructurales pueden favorecer el crecimiento, captura y consumo de yodo y la generación de AMP cíclico.^{8,9} En las fases tempranas del embarazo se reportan concentraciones de TSH de 0.7 μ UI/L, como consecuencia del efecto tirotrópico de hCG, lo que sugiere que

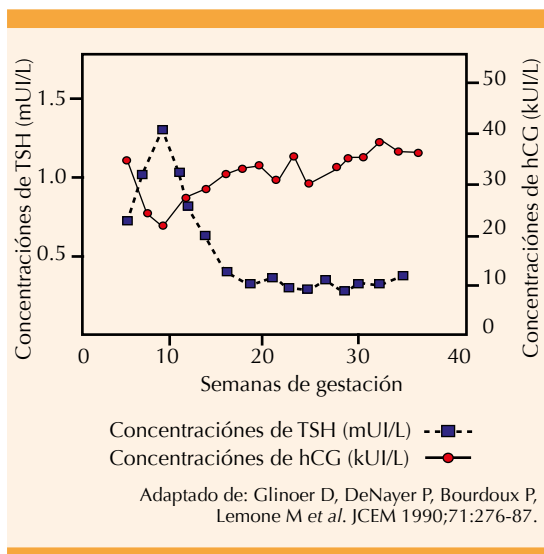


Figura 1. Las concentraciones séricas de gonadotropina coriónica (hCG) se incrementan significativamente en las primeras semanas de la gestación, sus similitudes estructurales y afinidad por receptores tiroideos generan la disminución significativa de las concentraciones de TSH.

los límites inferiores de TSH sérica en etapas tempranas del embarazo (semana 6 a 18) pueden estar entre 0.03 y 0.09 mUI/L.¹²

La disponibilidad de yodo, como sustrato para la formación de las hormonas tiroideas, afecta a las embarazadas y a la población general. El consumo de yodo menor a 100 µg al día es deficiente, con repercusiones clínicas, como el hipotiroidismo.¹³ En varias regiones del mundo no se alcanza la ingesta diaria mínima de 100 µg al día. En el Reino Unido, por ejemplo, la concentración media de yodo en orina es de 91.1 µg/mL en el primer trimestre del embarazo, circunstancia que se ha vinculado con un bajo coeficiente intelectual, problemas en la comprensión de lo que se lee y en la concentración.¹⁴ Hoy día, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda durante la gestación y lactancia una ingesta de yodo al día de 250 µg.¹⁵

En México se carece de información reciente y confiable acerca de las áreas de menor consumo de yodo, pero se sabe que quienes habitan en áreas montañosas y áridas están en mayor riesgo. Vázquez-Garibay y su grupo reportan deficiencia de yodo en orina en 29% de su población estudiada de 334 niños en un poblado de Jalisco.¹⁶ En otro estudio se encontró una prevalencia de hipotiroidismo subclínico de 2.9% en embarazadas de Querétaro.¹⁷ Hurtado López y sus colaboradores informan una incidencia de TSH ≥ 4.5 mUI/mL de 21.5% en el Valle de México.¹⁸

La hormona tiroidea en el desarrollo embrionario y fetal

El yodo cruza la barrera hemato-placentaria en un gradiente de 5:1, lo que sugiere la existencia de algún mecanismo de transporte activo para este proceso. Este elemento comienza a concentrarse en la tiroides fetal después de los 90 días de gestación.^{19,20} La tiroides del feto es el primer órgano endocrino en formarse (5-6 semanas de gestación) y comienza a funcionar a las 14-16 semanas; las concentraciones fisiológicas se alcanzan enseguida del nacimiento, por lo que se depende de las hormonas tiroideas maternas durante toda la gestación.

La placenta es impermeable a la TSH materna y la TRH (hormona liberadora de tiroxina) pasa libremente en concentraciones bajas, insuficientes para influir en la tiroides fetal.¹⁹ La TSH fetal puede estar controlada por la TRH pancreática antes de la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides fetal (semana 20). Ante la necesidad de la hormona materna, los receptores para esta hormona son necesarios antes de la semana 12 a 18, a fin de mantener el desarrollo.²¹

El paso trasplacentario de las hormonas tiroideas hacia la circulación fetal es decisivo en la primera mitad del embarazo, sobre todo antes de la producción endógena. Durante la evolución

del embarazo la placenta regula y mantiene un aporte suficiente de hormonas tiroideas para los requerimientos fisiológicos.

Para que el transporte de las hormonas sea suficiente hacen falta: transportadores plasmáticos de membrana (regulan el paso de hormonas tiroideas), deiodinasas (metabolizan las hormonas tiroideas) y proteínas en el trofoblasto (que fijan las hormonas).²² Los estudios moleculares han demostrado la existencia de tiroxina en la cavidad exocelómica a las cinco semanas de gestación,²³ lo mismo que de triyodotirosina y tiroxina en las extremidades fetales entre las semanas 6-8, y en el hígado y cerebro entre las semanas 9 y 12 de la gestación.²⁴ La existencia de estas hormonas en fases tempranas sugiere que ya hay receptores en estas fases. Está demostrado que el transportador tipo 1 para aminoácidos tipo L y CD-98 y los transportadores de monocarboxilato tipo 8 y 10 y los polipéptidos orgánicos transportadores de aniones 1A2 y 4A1 son las moléculas de transporte más expresadas en el sincitiotrofoblasto, por ello funcionan como transportadores de hormona tiroidea a la placenta.^{25,26} Los grados de glucosilación de estas proteínas las hace más prevalentes en torno de las microvellosidades de las membranas plasmáticas en la placenta (85 kDa) y las funciones, particularmente de las moléculas de OATP1A2, pueden ser variadas.²⁴ Esto lleva a concluir que son varias moléculas en el sincitiotrofoblasto las que participan en el transporte de las hormonas tiroideas. Desde luego que hacen falta más estudios para establecer detalles de sus mecanismos de acción.

Las deiodinasas de la placenta son: deiodinasa 2 y 3; ambas disminuyen su actividad conforme avanza la gestación. La deiodinización se lleva a cabo, principalmente, por deiodinasa 3 (en la placenta) en el anillo interno de la hormona y se encuentran en la placenta y el cerebro.²⁵ A nivel intracelular, la tiroxina materna es el sus-

trato para generar triyodotironina, necesaria en el crecimiento y desarrollo temprano del sistema nervioso. Las concentraciones de hormonas tiroideas en el líquido amniótico son 100 veces menores a las séricas maternas; la tiroxina libre es de gran importancia biológica.²⁶

Desarrollo neurológico

Las hormonas tiroideas llevan a cabo su acción por la unión de triyodotironina a sus receptores nucleares, que influyen directamente en la expresión de genes regulados por las hormonas tiroideas.²⁷ La captación de estas hormonas y su expresión está regulada por las deiodinasas mencionadas y muchos de estos mecanismos están activos en el cerebro del embrión, antes de que la tiroides embrionaria comience a funcionar.²⁸

Las hormonas tiroideas regulan los genes involucrados en la mielinización y en la diferenciación de neuronas y células de la glía;²⁹ incluso, se ha evidenciado que los embarazos con déficit de hormona tiroidea en fases tempranas pueden dar lugar a menor coeficiente intelectual del neonato.³⁰ Para el desarrollo del cerebro embrionario se requiere triyodotironina obtenida de las deiodinasas (tipo 2 y 3) a partir de tiroxina. Esta hormona se ha encontrado en mayores concentraciones en ciertos tejidos, como el cerebro y el tejido adiposo fetal.^{31,32} Los receptores tiroideos, como las hormonas, se expresan en fases tempranas del desarrollo cerebral. Cerca de 80% de la triyodotironina cerebral la produce la deiodinasa 2 (observación en ratas). En humanos, la deiodinasa 2 y las concentraciones adecuadas de triyodotironina pueden detectarse a partir del primer trimestre del embarazo,³³ lo que permite asegurar que el aporte hormonal y desarrollo neuronal son o no adecuados. En experimentos en donde se ha suprimido la expresión de la deiodinasa tipo 2 en roedores se ha demostrado el pobre desarrollo coclear, visual, baja ansiedad, resistencia a tiroxina y mal control térmico,



lo que pone de manifiesto la importancia de esta enzima.³² Esto no ha podido corroborarse en los estudios más recientes. Las altas concentraciones de hormona tiroidea en el cerebro fetal pueden causar daño neurológico, por lo que la deiodinasa 3 es necesaria para evitar los excedentes.³²

Las hormonas tiroideas entran al cerebro a través de la barrera hematoencefálica, vía el plexo coroides. Esto implica la utilización de varios transportadores (evidencia en roedores).^{34,35} Las nuevas observaciones demuestran cómo la trans-tiretina ayuda al transporte de hormonas tiroideas en el líquido cefalorraquídeo. Los astrocitos también reciben el aporte de tiroxina y triyodotironina de las células endoteliales vasculares, que utilizan el transportador OATP1c1. Dentro de los astrocitos tiene lugar la deiodinización y, posteriormente, la hormona es transportada por MCT8 en los oligodendrocitos y neuronas.³⁵ En humanos, la carencia de MCT8 favorece la aparición del síndrome de Allan-Herndon Dudley con retraso mental, hipoplasia e hipotonía,³⁶ circunstancias que demuestran la importancia de esta molécula transportadora.

Otro componente importante para el efecto de la hormona tiroidea es su receptor. Existen dos genes para los receptores tiroideos THRA y THRB que codifican para cuatro isotipos de receptores: TR α 1, TR β 1, TR β 2, TR β 3, todos se unen a la triyodotironina e inician efectos intracelulares. Al parecer TR α 1 es el receptor más prevalente durante el desarrollo embrionario y fetal, aunque su carencia o defecto no parece generar mayores complicaciones, como la falta de hormona tiroidea.³⁷ Esto abre la posibilidad de coparticipación de otras moléculas en la captación y transmisión del efecto inducido por la hormona. La mayor parte de estos estudios requiere la validación en humanos, aunque muchas de las proteínas y moléculas participantes se han identificado en nuestra especie y su déficit o mutaciones pueden generar graves alteraciones en el desarrollo del

sistema nervioso. La evidencia clínica de los efectos neurológicos en casos de hipotiroidismo materno son las alteraciones en los mecanismos mencionados, con repercusiones en la tiroides y en el propio feto, pues afectan su crecimiento y vida adulta.^{1,38}

Otro proceso en el que participan las hormonas tiroideas es en la formación de estructuras vasculares placentarias. Está reportado cómo en diferentes etapas del desarrollo (14 y 19 días, de la rata) las hormonas tiroideas estimulan la expresión de los receptores Flk-1, PL-1 y sFlt-1 (todos ellos estimulantes del factor de crecimiento de endotelio vascular, VEGF) en la placenta, indispensables para su desarrollo y flujo y determinantes en la supervivencia del feto.³⁹

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es el padecimiento tiroideo más común durante el embarazo, afecta a 3-5%⁴⁰ de las embarazadas, aunque un estudio en México reporta porcentajes incluso de 33.9%.⁴¹ A esto debe agregarse la complejidad del diagnóstico de hipotiroidismo y sus variantes clínicas. La Asociación Americana de Tiroides (ATA) define al hipotiroidismo franco como la concentración de tiroxina libre sérica normal y TSH sérica mayor de 10 mUI/L, en el caso del hipotiroidismo subclínico esto cambia, y la incidencia de detección es mayor. La ATA recomienda límites superiores de TSH: 2.5 mUI/L en el primer trimestre y 3.0 mUI/L en el segundo y tercero. Estos parámetros llevaron a un estudio, en Estados Unidos, de 117,892 pacientes, de las que 15.5% resultaron positivas para hipotiroidismo gestacional. En este grupo se detectó una incidencia de 23% de hipotiroidismo gestacional franco y 97.6% con hipotiroidismo subclínico.⁴¹ La tiroiditis crónica autoinmune es la principal causa de hipotiroidismo (en regiones con dieta suficiente en yodo); 70-90% de las pacientes con hipotiroidismo franco tendrán positividad

para anticuerpos antiperoxidasa (TPOAb).⁴² Siempre debe descartarse una dieta deficiente de yodo, sobre todo en zonas endémicas con este problema. El hipotiroidismo se asocia con mayor incidencia de cretinismo; por ello durante la gestación, como medida general, se recomienda un incremento de 50% en la ingesta de yodo.⁴³ Otras causas que deben observarse son: la tiroidectomía, los tratamientos previos con radioterapia o el hipotiroidismo mal tratado.

Las complicaciones generadas por el hipotiroidismo durante el embarazo son variadas y son el motivo por el que se indica tratamiento. Destacan: abortos espontáneos, anemia, preeclampsia, hipertensión gestacional, abrupcio placentario, hemorragia posparto, parto pretérmino, bajo peso al nacer y síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido.

Abortos recurrentes

El aborto es un evento que sobreviene en alrededor de 31% de los embarazos y solo un tercio es percibido por la madre; la incidencia de dos abortos es de 2-4% y tres consecutivos disminuye a 1%.⁴⁴ Las posibles causas de aborto son variadas y pueden ser: alteraciones genéticas, anatómicas, infecciosas, tóxicas, autoinmunes y endocrinas. Al buscar alguna causa tiroidea para abortos se encuentran asociaciones por metanálisis que no necesariamente establecen una causa. Los mecanismos propuestos incluyen a los anticuerpos antitiroideos en conjunto con anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina) porque existe un estado hiperinmune con aumento de células B CD5/20, actividad de células T aberrante y en mayores concentraciones en el endometrio, con producción baja de interleucina 4 y 10, y mayor secreción de interferón gama.^{45,46} Una teoría controvertida es la concentración de títulos de estos anticuerpos en relación con la incidencia de abortos, hecho no comprobado. Un factor

importante es la edad de las pacientes porque las mujeres mayores tienen mayor riesgo de tener anticuerpos antiperoxidasa (TPO) e incidencia aumentada de abortos (por ejemplo, entre los 25 a 29 años el riesgo es de 10.7% mientras que a los 35-39 es de 26.2%).³²

Las mujeres hipotiroideas en tratamiento, con concentraciones normales de TSH, tienen abortos en 4% *versus* las que tienen hipotiroidismo franco con riesgo de 31.4%.³³ Estos hallazgos son similares en pacientes con hipotiroidismo subclínico (48%).⁴⁶ En un metanálisis reciente se encontró menor tendencia a los abortos en pacientes tratadas con levotiroxina en comparación con las que no tenían tratamiento ($p=0.07$) (aunque no fue estadísticamente significativo). No se encontró ventaja alguna con el tratamiento con selenio *vs* placebo para casos de hipotiroidismo o anticuerpos anti-tiroideos.⁴⁷ Taylor PN y sus colegas reportan que 46% de las mujeres en tratamiento sustitutivo con levotiroxina, entre 18-45 años de edad, tienen una TSH superior a 2.5 mU/L; el riesgo de aborto en mujeres con TSH de 4.5-10 mUI/L es mayor (RM 1.8, IC95%), por lo que recomiendan un seguimiento estrecho y mejorar el aporte del reemplazo hormonal.⁴⁸

Preeclampsia

Las hormonas tiroideas tienen varias acciones en la fisiología cardiovascular y en la regulación de la tensión arterial; la exposición a concentraciones hormonales alteradas puede modificar estas funciones.⁴⁹ Un estudio de Wilson KL y su grupo demostró, en una población de 24,883 mujeres embarazadas, que conforme aumentaban las concentraciones séricas de TSH, la incidencia de alteraciones hipertensivas también aumentaba ($p=.004$). Al realizar ajustes se encontró que particularmente las pacientes con hipotiroidismo subclínico tenían mayor riesgo de padecer preeclampsia severa (RM 1.6, IC 95% 1.1-2.4;



$p=.031$).⁵⁰ Esta información contrasta con una revisión sistemática efectuada por Reid SM y sus colegas, quienes encontraron que las pacientes con anticuerpos antiperoxidasa positivos, tratadas con levotiroxina, no tuvieron modificaciones en el riesgo de hipertensión gestacional, el mismo hallazgo se tuvo para pacientes tratadas con selenio.⁴⁷

Aunque existen reportes de casos aislados donde hay mejora significativa de las condiciones generales y de las cifras tensionales en la gestación, hay que tomar en cuenta que el reemplazo hormonal tiroideo tarda incluso dos semanas para llegar a un punto de estabilidad, por lo que se duda de su eficacia en el tratamiento de la hipertensión gestacional.⁵¹ Aún así, considerando los beneficios del tratamiento, es necesario investigar sus mecanismos y sus repercusiones clínicas.

Parto pretérmino

El parto pretérmino es un evento de causa heterogénea en donde más de 60% de los casos pueden ser secundarios a la actividad uterina espontánea o a la ruptura prematura de membranas.⁴⁷ En un metanálisis, con el antecedente de una posible asociación entre parto pretérmino y enfermedad tiroidea, se identificaron 58 artículos al respecto. El estudio encontró que las pacientes con hipotiroidismo subclínico no tuvieron aumento en el riesgo de parto pretérmino en comparación con las controles; sin embargo, para el hipotiroidismo franco el riesgo reportado fue de razón de momios de 1.19 (IC95%: 1.12-1.26; $p<.00001$). Se reportó un riesgo similar para hipertiroidismo (1.24; IC95%: 1.17-1.31; $p<.00001$); la hipotiroxinemia y el riesgo de ruptura prematura de membranas no mostraron ningún aumento en su riesgo ante el hipotiroidismo.⁵² Esta afección se benefició con el tratamiento de reemplazo hormonal: el riesgo relativo de parto pretérmino disminuyó en 72% en los casos tratados.⁴⁷

Abruptio placentae

La separación prematura de la placenta normoinsera es un evento catastrófico que genera una morbilidad y mortalidad elevadas en el neonato y la madre. Se estima que puede suceder en 0.5 a 1.0% de todos los embarazos.⁵³ Si bien el hipotiroidismo no es una de las primeras causas de *abruptio placentae* los estudios reportan un riesgo incrementado (razón de momios de 2.83 e IC 95% de 1.03-7.78).⁵⁴ Un estudio australiano encontró mayor riesgo de *abruptio* en los casos de hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia.⁵⁵ Entre los mecanismos sugeridos para que sobrevenga esta complicación destacan los infartos hemorrágicos multifocales, que sugieren daño isquémico uteroplacentario progresivo.⁵⁶ Esto pudiera estar aunado a algunos de los factores previamente descritos de alteraciones vasculares y de afectación de la invasión del trofoblasto en etapas iniciales del embarazo (11 semanas de gestación),⁵⁷ además de los mecanismos de transporte de hormona tiroidea en la misma placenta. El tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo no mostró un beneficio significativo (RR de 0.65; IC95% de 0.22-1.92).⁴⁷

Anticuerpos anti-peroxidasa

En regiones con dieta adecuada de yodo la tiroiditis crónica autoinmune es la causa más común durante el embarazo. Es importante considerar que 70-90% de las mujeres embarazadas con hipotiroidismo franco tienen positividad a anticuerpos antiperoxidasa, 30-60% en los casos de hipotiroidismo subclínico y 10% en hipotiroxinemia.²¹ Si se toma en cuenta que 10 a 20% de las mujeres en edad reproductiva pueden tener positividad para estos anticuerpos, 16% tendrá cifras de TSH superiores a 4.0 mUI/L, este porcentaje se irá incrementando conforme avanza la gestación.⁵⁸ La coexistencia de anticuerpos antiperoxidasa incrementa la incidencia de abortos (RM 3.9, IC95%: 2.48-6.12; $p<0.001$).⁵⁹

Las complicaciones fetales asociadas con la positividad para anticuerpos antiperoxidasa son: bajo peso al nacimiento y sufrimiento fetal. Algunos autores concluyen que los anticuerpos pueden favorecer las complicaciones vâsculo-placentarias.⁶⁰ Un estudio que determinó la concentración de anticuerpos antiperoxidasa en sangre materna y en el cordón umbilical postparto, demostró una correlación entre estas dos concentraciones; en la madre se encontraron 47 UI/mL vs 38 UI/mL en el cordón, con lo que se comprueba el paso de estos anticuerpos a la circulación fetal ($p < 0.001$).⁶¹ Lo anterior se observó durante el tercer trimestre aunque puede especularse que ante la inmadurez placentaria en etapas tempranas del embarazo, el paso de estos anticuerpos podría ser mayor.

La coexistencia de estos anticuerpos es decisiva para el diagnóstico de hipotiroidismo o enfermedad tiroidea en la gestación, sobre todo porque se desconoce la repercusión específica que pueden tener en el desarrollo de la gestación. El riesgo reportado de abortos, ante positividad de anticuerpos antiperoxidasa en la gestación, es de 53% en embarazos logrados por reproducción asistida.²¹ A diferencia de la carencia hormonal, con estos anticuerpos no existe tratamiento y con ello el riesgo latente de evolucionar a hipotiroidismo franco. El estudio T4-LIFE, actualmente en desarrollo, busca determinar el efecto de la levotiroxina en los embarazos de mujeres eutiroides con abortos recurrentes y anticuerpos antiperoxidasa positivos.⁶² Hace poco, un metanálisis reportó un riesgo cuatro veces mayor de aborto en pacientes con anticuerpos anti-peroxidasa positivos.⁶³ El otro problema asociado con anticuerpos anti-peroxidasa es el parto pretérmino (menor de 37 semanas de gestación).⁶⁴

Diagnóstico

Los padecimientos que forman parte del hipotiroidismo en el embarazo son: hipotiroidismo

franco, hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia. El primero se registra en 0.5% de todas las mujeres embarazadas y se define como la elevación de TSH y decremento de la tiroxina libre,^{65,66} su causa más común es la tiroiditis de Hashimoto, aunque otro origen común es la deficiencia endémica de yodo o tratamiento previo con radioterapia o cirugía.⁵⁸

El hipotiroidismo subclínico es la elevación de TSH con concentraciones normales de tiroxina libre, su prevalencia en el embarazo se estima en 0.25 a 2.5%.⁶⁵ El problema con este padecimiento estriba en que muchas de sus manifestaciones clínicas pueden confundirse con las propias del embarazo.⁶⁷ Por esta razón la carencia de manifestaciones clínicas de hipotiroidismo no descarta su existencia. Este punto, en particular, refuerza la necesidad de evaluar la función tiroidea. Varias de las organizaciones recurren a la identificación de signos y síntomas característicos de hipotiroidismo para proceder con estudios diagnósticos.¹¹

La hipotiroxinemia se define como la coexistencia de concentraciones normales de TSH materna con tiroxina libre entre la quinta y décima percentila de los límites de referencia.⁵⁸ A la fecha, esta alteración no tiene mayores complicaciones obstétricas,^{40,68} aunque sí hay reportes de alteraciones psicomotoras en los recién nacidos de madres con hipotiroxinemia.⁵⁸ En la mayoría de los casos la intervención con levotiroxina no parece disminuir las complicaciones asociadas con la hipotiroxinemia.

En la actualidad el diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación sigue dependiendo de las concentraciones de TSH y de la tiroxina libre. El hipotiroidismo es una de las alteraciones autoinmunes más frecuentes en mujeres en edad reproductiva,⁶⁹ por ello la existencia de anticuerpos antiperoxidasa adquiere una relevancia significativa al momento de establecer el



diagnóstico. Se reporta positividad en 70-90% de las pacientes con hipotiroidismo franco, 30-60% en casos de hipotiroidismo subclínico y 10% en hipotiroxinemia.¹¹ (Cuadro 1) Uno de los primeros puntos a considerar al establecer el diagnóstico es determinar si existe una dieta suficiente en yodo porque esto puede ser causa de hipotiroidismo, incluso en regiones sin deficiencia de yodo se recomienda un incremento de 50% de éste en la dieta durante el embarazo.⁷⁰

Las principales organizaciones internacionales están de acuerdo en que la medición de la TSH es la mejor opción para el diagnóstico de hipotiroidismo junto con las determinaciones hormonales tiroideas de forma selectiva en el embarazo.⁷¹ En la fluctuación de resultados deben tomarse en cuenta factores como la variabilidad de los inmunoensayos, el área geográfica, el consumo de yodo por región, edad, género, grupo étnico, índice de masa corporal (IMC), embarazo múltiple y hCG. Todos son factores que alteran a la TSH y disminuyen su confiabilidad.⁷²

Las concentraciones normales de TSH y tiroxina libre pueden fluctuar significativamente durante el embarazo; por esto deben tomarse en cuenta los diferentes valores que pueden encontrarse

Cuadro 1. Diagnósticos de hipofunción tiroidea y sus criterios.

Diagnóstico	Criterios
Hipotiroidismo	Elevación de la TSH y disminución de tiroxina libre en sangre (causa más común de tiroiditis de Hashimoto).
Hipotiroidismo subclínico	Elevación de la TSH con concentraciones normales de tiroxina libre en sangre.
Hipotiroxinemia	Concentración de TSH normal; materna con tiroxina libre en la quinta a décima percentila inferior al rango de referencia.

Recomendado por la American Association of Clinical Endocrinologists, American Thyroid Association, Endocrine Society.

en cada trimestre y que se han tomado los siguientes para diagnosticar hipotiroidismo durante la gestación: primer trimestre: TSH \geq 2.5 mUI/L, segundo trimestre \geq 3 mUI/L y tercer trimestre de 3.0 a 3.5 mUI/L (Cuadro 2).^{11,71} Estas concentraciones pueden no ser aplicables a todas las poblaciones, razón por la que deben establecerse las concentraciones recomendables para cada población. La confiabilidad de las mediciones de tiroxina libre varía de acuerdo con la técnica utilizada, entre las más precisas destacan la ultrafiltración, la diálisis de equilibrio por inmunoensayo, la espectrometría de masas y la cromatografía líquida. Estos procedimientos se caracterizan por su complejidad y alto costo por lo que se ha seguido con los inmunoensayos comerciales que presentan una variabilidad importante, sobre todo en casos de tiroglobulina aumentada y bajas de albúmina (algo común en el embarazo),⁷³ con ello el American Congress of Obstetrics and Gynecology (ACOG) y la Endocrine Society advierten acerca de su indicación e interpretación de resultados.⁶⁹

La asociación entre pérdida gestacional y pérdida recurrente con anticuerpos antiperoxidasa no ha sido establecida y existe evidencia contradictoria. La pérdida recurrente tiene varias causas potenciales y las endocrinas solo constituyen 15-20%.¹¹ Esto ha llevado a que ninguna de las guías clínicas recomiende un tamizaje universal

Cuadro 2. Límites de las concentraciones séricas de TSH para diagnóstico de hipofunción tiroidea en la gestación.

Esquema de concentraciones de TSH recomendado en la gestación	
Trimestres	Límite superior de TSH
Primer trimestre	\leq 2.5 mUI/L
Segundo trimestre	\leq 3.0 mUI/L
Tercer trimestre	\leq 3.0-3.5 mUI/L

Recomendado por la American Association of Clinical Endocrinologists, American Thyroid Association, Endocrine Society.

para detectar estos anticuerpos ni el tratamiento de pacientes eutiroideas con anticuerpos positivos.^{69,71}

Tratamiento

El objetivo principal de un adecuado diagnóstico es determinar si se requiere tratamiento, por lo que aún debe establecerse si la intervención tiene un efecto positivo en la gestación. La terapia de reemplazo hormonal es segura durante la gestación siempre y cuando haya una vigilancia estrecha para evitar el hipertiroidismo. El tratamiento con levotiroxina, en comparación con no indicarlo, disminuye el parto pretérmino en 72% lo mismo que el aborto, aunque la disminución de éste no sea estadísticamente significativa.⁴⁷ Existe contradicción en cuanto a la fase o momento en que la hormona tiene un papel fundamental en el desarrollo de la gestación porque se han visto las ventajas de incrementar las dosis para tratar a las pacientes hipotiroideas con infertilidad, en quienes mejoran los resultados reproductivos.⁷⁴ Se ha experimentado con la administración de levotiroxina a ratas hipotiroideas, en quienes incrementa la expresión de Nkx2.1 en el tejido cerebral de su cría (Nkx2.1 homeobox es un gen regulador de la transcripción de genes en tiroides, pulmón y diencefalo).⁷⁵

Entre las intervenciones necesarias para mejorar el pronóstico en general y disminuir la incidencia de hipotiroidismo está el ajuste en la ingesta de yodo por sus efectos en el desarrollo del cerebro fetal.⁷⁶ En la actualidad, el requerimiento diario de yodo es de 150 a 200 µg, con incremento a 250-300 µg en mujeres embarazadas.¹¹

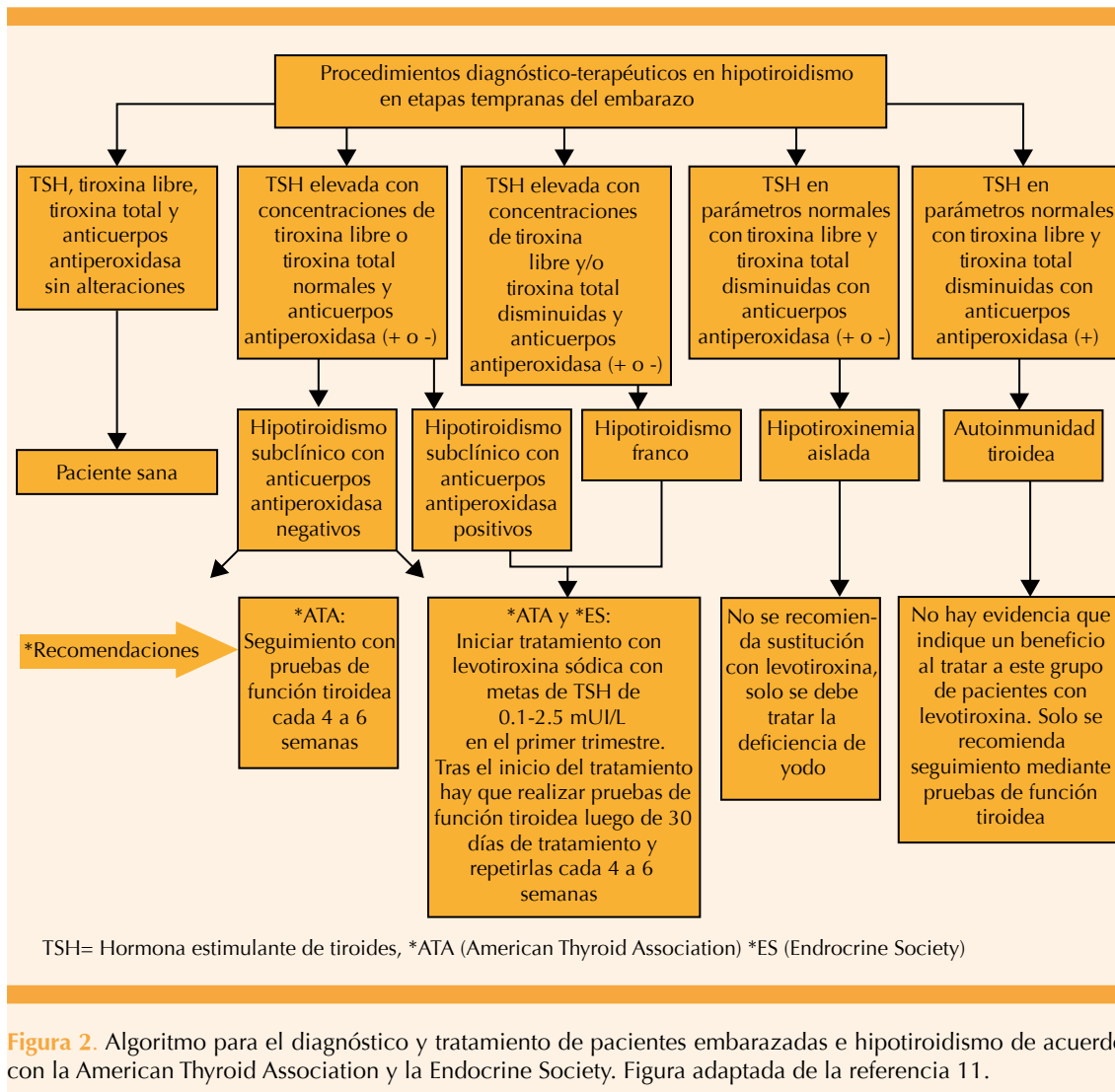
La Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda que todas las mujeres en tratamiento con levotiroxina con TSH previa a la concepción mayor de 1.2 pero menor de 2.5 mIU/L deben incrementar su dosis, bajo vigilancia médica; si las concentraciones de TSH son inferiores a

1.2 mUI/mL, solo deben permanecer vigiladas. Pero si se trata de mujeres que requieren iniciar el tratamiento con levotiroxina en el primer trimestre del embarazo con TSH superior a 2.5 y anticuerpos antiperoxidasa positivos, TSH 2.5 a 5.0 mUI/L, iniciar con 50 µg diarios, TSH de 5.0-8.0 mUI/L, iniciar con 75 µg diarios y más de 8.0 mUI/L se recomiendan 100 µg por día.⁷⁷ (Figura 2).

Las organizaciones más destacadas que han elaborado normas, guías y recomendaciones para tratar el hipotiroidismo en mujeres embarazadas son: American Thyroid Association (ATA), Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists, European Thyroid Association y American Congress of Obstetrics and Gynecology (ACOG). Figura 2

En caso de hipotiroidismo franco todas las sociedades recomiendan la terapia hormonal de reemplazo, pero no en caso de hipotiroidismo subclínico. La Endocrine Society, American Thyroid Association y American Association of Clinical Endocrinologists, apoyan el tratamiento con levotiroxina, sobre todo si coexisten anticuerpos antiperoxidasa positivos (Cuadro 2). La mayor parte de los estudios reporta ventajas con el tratamiento indicado a pacientes con hipotiroidismo subclínico, pero se carece de datos que demuestren mejor desarrollo neurocognitivo en la infancia. Se ha reportado un coeficiente intelectual (IQ) menor a 85 en neonatos de madres con hipotiroidismo subclínico (15 vs 9%); sin embargo, reconocen que la mayoría inició el tratamiento hasta la semana 12.⁷⁸ Los valores de TSH fuera de rango para el trimestre quizá indiquen disfunción tiroidea; en estos casos se corre el riesgo de alguna alteración, por lo que su tratamiento tiene más ventajas que riesgos.⁶⁹

En casos de hipotiroxinemia (definida como TSH normal con tiroxina aumentada), ésta tiene una prevalencia de 20-30% en zonas deficientes



de yodo, mientras que en zonas con suficiente yodo fluctúa entre 1-1.5%. En estos casos solo la Endocrine Society apoya el tratamiento con levotiroxina, a discreción del médico tratante (Cuadro 1).⁷⁸ Las demás organizaciones no apoyan ni el tratamiento ni el tamizaje. La Endocrine Society y American Thyroid Association recomiendan un seguimiento estrecho cada 4-6 semanas de embarazo por la elevación de la TSH (Cuadro 3).¹¹

En otros casos, como la disfunción tiroidea postparto, se recomiendan esquemas de seguimiento incluso de 12 meses postparto. La American Thyroid Association recomienda las determinaciones de TSH cada dos meses y la Endocrine Society recomienda que esto se haga cada seis meses.^{11,69}

En nuestro medio, la Sociedad Latinoamericana de Tiroides sigue lo recomendado por la En-

Cuadro 3. Recomendaciones de diversas sociedades para implementar el tamizaje de hipotiroidismo en el embarazo

Sociedad que emite la recomendación	Recomendación para el tamizaje	Año en el que se emite la recomendación
American Congress of Obstetricians and Gynecologists	Realizar tamizaje solo ante factores de riesgo para hipotiroidismo	2015
American Thyroid Association	Tamizaje solo en coexistencia de factores de riesgo de hipotiroidismo	2011
Endocrine Society	Tamizaje solo en coexistencia de factores de riesgo de hipotiroidismo	2012
American Association of Clinical Endocrinologists	No se recomienda el tamizaje, solo individualizar a cada paciente	2012
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición	Tamizaje recomendado para todas las mujeres	2012
Indian Thyroid Society	Tamizaje recomendado para todas las mujeres	2012
European Thyroid Association	Tamizaje solo en caso de factores de riesgo de hipotiroidismo	2014

Modificado de la referencia 81.

ocrine Society, mientras que en México solo se cuenta con guías para el "Tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo" por parte del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de la Secretaría de Salud.⁷⁹ Con esto consideramos de gran importancia desarrollar una guía de hipotiroidismo para mujeres embarazadas porque esta enfermedad tiene mayor prevalencia durante esta etapa de la vida reproductiva, como lo reportó el Instituto Nacional de Perinatología.⁸⁰

Las asociaciones médicas, con gran influencia internacional, no recomiendan como prueba de tamizaje la determinación de TSH o anticuerpos antiperoxidasa, situación que no es compartida por la Sociedad Española de Endocrinología y la Indian Thyroid Society, quienes recomiendan un tamizaje universal a todas las mujeres embarazadas o que planean embarazarse, independientemente de la existencia de factores de riesgo (Cuadro 3).⁸¹ El tamizaje requiere ser evaluado a la luz de su costo-beneficio económico, se estima que 100,000 muestras como parte de un tamizaje universal, podrían ahorrar más de ocho millones de dólares americanos porque la determinación de TSH en sangre, comparada con los gastos para tratar a las pacientes con afección en el neurodesarrollo, es mucho menor.⁸²

CONCLUSIONES

Está suficientemente demostrada la trascendencia de la hormona tiroidea durante todo el embarazo; los eventos que se generan desde el inicio son decisivos para definir complicaciones y alteraciones en el feto y la gestación. Hoy día, la sospecha clínica y las pruebas disponibles para establecer el diagnóstico son insuficientes y poco certeras. Las nuevas tecnologías requieren ser menos complicadas y accesibles y hacen falta más estudios para determinar si la intervención terapéutica de reemplazo hormonal (levotiroxina) hace una diferencia y previene complicaciones en el desarrollo fetal, neonatal y la salud del embarazo. Ante esto, consideramos que es importante establecer un estudio de tamizaje confiable y preciso en fases tempranas por los fenómenos fisiológicos y embriológicos que se suscitan en el primer trimestre y su influencia en eventos posteriores.

REFERENCIAS

1. Kim B. Thyroid hormone as determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* 2008;18:141-44.



2. Silva JE, Bianco SD. Thyroid-adrenergic interactions: Physiological and clinical implications. *Thyroid* 2008;18:157-65.
3. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G *et al.* Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R137-52.
4. Carmean CM, Cohen RN, Brady MJ. Systemic regulation of adipose metabolism. *Biochem Biophys Acta.* 2014;1842:424-30.
5. Blondin DP, Labbé SM, Tingelstad HC, Noll C *et al.* Increased brown adipose tissue oxidative capacity in cold acclimated humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:E438-46.
6. Cokkinos DV, Chryssanthopoulos S. Thyroid hormones and cardiac remodeling, *Heart Fail Rev.* 2016;21:365-72.
7. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD *et al.* Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience* 2015; pii:S0306-4522(15)00897-0. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.070.
8. Alexander EK, Mandel SJ. Diagnosis and treatment of thyroid disease during pregnancy. pp 1478-99. *Endocrinology, Adult and Pediatric, 7a ed.* Jameson JL, Degroot LJ, Krester DM, Giudice LC, Grossman AB, Shlomo M. Saunders, Elsevier 2016.
9. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702-55.
10. Ramos GA, Moore TR. *Endocrine Disorders in pregnancy.* cap. 9: 75-91. Christine G, Devaskar SU. *Avery's diseases of the Newborn.* 9a ed. Elsevier Inc. 2012.
11. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:228-37.
12. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 2007;29:553-9.
13. Glinoe D, Fernandez Soto M, Bourdoux P, Lejeune B *et al.* Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:421-7.
14. Bath SC, Rayman MP. A review of the iodine status of UK pregnant women and its implications for the offspring. *Environ Geochem Health.* 2015;37:619-29.
15. World Health Organization, Recommended Iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva 2000. WHO/NUT/96.13. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/WHO_NUT_96.13/en/
16. Vásquez Garibay EM, Romero Velarde M, Nápoles Rodríguez F, Nuño-Cosío ME, y col. Prevalencia de deficiencia de hierro y yodo, y parasitosis en niños de Arandas, Jalisco, México. *Salud Pública Mex* 2002;44:195-200.
17. Méndez Villa L, Elton Puente JE, Solís JJC, Sampson Zaldívar E, *et al.* Iodine nutrition and thyroid function assessment in childbearing age women from Querétaro, México. *Nutr Hosp* 2014;29:204-11.
18. Hurtado López LM, Basurto KE, Montes de Oca-Durán ER, Pulido Cejudo A, *et al.* Prevalencia de nódulos tiroideos en el Valle de México. *Cir Cir* 2011;79:114-7
19. Alexander EK, Mandel SJ. Diagnosis and treatment of thyroid disease during pregnancy: In: *Endocrinology, Adult and Pediatric.* 7a ed. Jameson JL, Degroot LJ Krester DM, Giudice LC, *et al.* Saunders, Elsevier 2016;1478-1499.
20. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702-55.
21. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:228-37.
22. Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5:45-54.
23. Loubière LS, Vasilopoulou E, Bulmenr JN, Taylor PM, *et al.* Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2010;31:2010.
24. Loubière LS, Vasilopoulou E, Glazier JD, Taylor PM *et al.* Expression and function of thyroid hormone transporters in the microvillous plasma membrane of human term placental syncytiotrophoblast. *Endocrinology.* 2012;153:6126-35.
25. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, *et al.* Cellular and molecular basis of deiodinase regulated thyroid hormone signaling. *Endocr. Rev* 2008;29:898-938.
26. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, *et al.* Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2011;22:164-70.
27. FALTA
28. Van Herck SL, Geysens S, Delbaere J, Darras VM. Regulators of thyroid hormone availability and action in embryonic chicken brain development. *Gen Comp Endocrinol.* 2013;190:96-104.
29. Bernal J. Thyroid hormone receptors and brain development. *Vitamins and hormones.* 2005;71:95-122.
30. La Franchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J of Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:559-78.
31. Obregon MJ, Calvo RM, Del Rey FE, Escobar GM. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocrine Dev* 2007;10:86-98.
32. Patel J, Landers K, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. *Journal of Endocrinol.* 2011;209:1-8.
33. Chan S, Kachilele S, McCabe CJ, Tannahill LA, Boelaert K, Gittoes NJ, Visser TJ, Franklyn JA, Kilby MD. Early expression of thyroid hormone deiodinases and receptors in human fetal cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res* 2002;138:109-116.
34. Dartman MB, Crutchfield FL, Schoenhoff MF. Transport of iodothyronines from bloodstream to brain: contributions by blood:brain and choroid plexus:cerebrospinal fluid barriers. *Brain Research* 1991;554:229-36.

35. Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers. *Molecular and cellular endocrinology* 2010;315:19-26.
36. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J of Hum Genet.* 2004;74:168-75.
37. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:249-59.
38. Ghassabian A, Henrichs J, Tiemeier H. Impact of mild thyroid hormone deficiency in pregnancy of cognitive function in children: Lessons from the Generation R Study. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;28:221-32.
39. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Placental angiogenic and hormonal factors are affected by thyroid hormones in rats. 2015;211:226-34.
40. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112:85-92.
41. Cruz-Cruz EA, Ramírez-Torres A, Pimentel-Nieto D, Roque-Sánchez AM. Prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico durante la gestación en una población de mujeres embarazadas. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82:717-24.
42. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:777-84.
43. Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients.* 2011;3:265-73.
44. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1988;319:189-94.
45. Stewart-Alers AM, Krasnow JS, Brekosky J, DeLoia JA. Endometrial leukocytes are altered numerically and functionally in women with implantation defects. *American Journal of Reproduction and Immunology.* 1998;39:1-11.
46. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *European Journal of Endocrinology.* 2004;150:751-5.
47. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA et al. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy (Review). *Cochrane Library, Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;5:CD007752.
48. Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxin: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3895-902.
49. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:513-20.
50. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM et al. Subclinical Thyroid Disease and the Incidence of Hypertension in Pregnancy. *Obstet and Gynecol.* 2012;119:315-20.
51. Kattah A, Garovic VD. Subclinical hypothyroidism and gestational hypertension: causal or coincidence? *Journal of the American Society of Hypertension.* 2016. pii:S1933-1711(16)30384-9. doi:10.1016/j.jash.2016.06.031.
52. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo E Jr, DaCosta F. Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta-analysis. 2015; <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2015-3074>
53. Pariente G, Wiznitzer A, Sergienko R, Mazor M, et al. Placental abruption: critical analysis of risk factors and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:698-702.
54. Wills V, Abraham J, Rajeev A. Abruption placenta: an analysis of risk factors and perinatal outcome. *Academic Medical Journal of India.* 2015;3:18-24
55. Breathnach FM, Donnelly J, Cooley SM, Geary M. et al. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for placental abruption: evidence from a low risk primigravid population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53:553-60.
56. Vanes NK, Charlesworth D, Imitiaz R, Cox P. Optimal treatment of hypothyroidism associated with live birth in cases of previous recurrent placental abruption and stillbirth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123:196-9.
57. Oki N, Matsuo H, Nakago S, Murakoshi H, et al. Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5213-21.
58. Chang LF, Pearce EN. Screening for maternal thyroid dysfunction in pregnancy: a review of the clinical evidence and current guidelines. *J of Thyroid Res.* 2013;851326. doi: 10.155/2013/851326.
59. Irvani AT, Saeedi MM, Pakraves J, Hamidi S, et al. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case control study. *Endocr Pract* 2008;14:458-64.
60. Seror J, Gilbert D, Laquerrière A, Arnoult C, et al. Pathogenic role of human IgG anti-thyroperoxidase antibodies passive immunization on Balb/c mouse gestation. In *Sixième JNGOF, 2005 congrès, Paris, France*
61. Seror J, Amand G, Guibourdenche J, Ceccaldi PF, et al. Anti-TPO antibodies diffusion through the placental barrier during pregnancy. *PloS One* 2014;9:e84647. doi 10.1371/journal.pone.0084647.
62. Vissenberg R, van Dijk MM, Fliers E, van der Post JA et al. Effect of levothyroxine on live birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and TPO antibodies (T4-LIFE study). *Contemp Clin Trials.* 2015;5. pii:S1551-7144(15)30061-6. doi:10.1016/j.cct.2015.08.005.



63. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, *et al.* Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616.
64. Patton PE, Samuels MH, Trinidad R, Caughey AB. Controversies in the management of hypothyroidism during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69:346-58.
65. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR *et al.* Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127-30.
66. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD *et al.* Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105:239-45.
67. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med.* 1997;12:544-50.
68. Cleary-Goldman J, Malnoe FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L. *et al.* Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008;112:85-92.
69. De Groot L, Ablovich M, Alexander EK, Amino N, *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-65.
70. Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients.* 2011;3:265-73.
71. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, *et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18:988-1028.
72. Issenberg R, Vrijkotte TG, van der Post JA, Fliers E, *et al.* 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;199:169-74.
73. Kahric-Janjic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T *et al.* Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid.* 2007;17:303-11.
74. Busnelli A, Vannucchi G, Paffoni A, Faulisi S. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173:417-24.
75. Li JH, Zhang R, Wang BL, Na R, *et al.* Effects of supplement of thyroxine for hypothyroid pregnant rat on the expression of homeobox gene Nkx2.1 mRNA in the offsprings cerebrum tissue. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2010;44:726-30.
76. Puig-Domingo M, Vila L. The implications of iodine and its supplementation during pregnancy in fetal brain development. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8:97-109.
77. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ.* 2014;349:g4929. doi:10.1136/bmj.g4929.
78. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, Hoffman I, *et al.* Thyroid hormone receptors and reproduction. *J Reprod Immunol* 2011;90:58-66.
79. Guía de Práctica Clínica, SSA-292-10. Diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo en el primer y segundo niveles de atención. CENETEC 2014. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/292_SSA_10_hipertiroidismo_embarazo/GPC_292-10_VIOLENCIA_DE_PAREJAEVR.pdf
80. Cruz-Cruz EA, Ramírez-Torres A, Pimentel-Nieto D, Roque Sánchez AM. Prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico durante la gestación en una población de mujeres embarazadas. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:717-724.
81. Premawardhana LD. Universal screening for hypothyroidism in pregnancy: time for a paradigm shift? *Endocrine.* 2015;48:9-11.
82. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, *et al.* Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366:493-501.