

Morbilidad del hijo de madre hipertiroidea en una institución de tercer nivel

LEYLA MARÍA ARROYO-CABRALES,^A SILVIA ROMERO-MALDONADO,^B
AIDA DELGADO-BECERRA,^C HUMBERTO MARTÍNEZ-GARCÍA^D

RESUMEN

Introducción: El hipertiroidismo es el segundo padecimiento endocrinológico más frecuente, después de la diabetes mellitus, que se presenta durante el embarazo; ocurre en dos de cada 1,000 embarazadas. Los neonatos de estas madres pueden ser eutiroideos, hipo o hipertiroideos.

Objetivo: Determinar la morbilidad del hijo de madre con hipertiroidismo y condiciones generales de las madres.

Material y métodos: Mediante una cohorte simple se realizó un estudio observacional, retrospectivo, en una institución de tercer nivel de atención, se estudiaron variables maternas y neonatales. Se realizaron medidas de tendencia central y frecuencias.

Resultados: Se incluyeron 141 madres hipertiroideas, con una incidencia de 0.5%; correspondiendo 90.8% a enfermedad de Graves. El 71.6% recibió tratamiento con metimazol. La vía de nacimiento más frecuente fue la cesárea. Edad gestacional promedio: 37.6 ± 2.2 semanas, peso: $2,794 \pm 636$ gramos. Se tomó el tamiz neonatal a 126 pacientes y pruebas de función tiroidea a 48. Se diagnosticó en siete pacientes hipertiroidismo congénito (5%) y en dos hipotiroidismo (1.4%). Trece (9.2%) neonatos presentaron algún dato clínico que se atribuyó a trastorno tiroideo.

Conclusiones: La incidencia de madres hipertiroideas fue de 0.5%, siendo la etiología en 90.8% la enfermedad de Graves. El hipertiroidismo congénito se encontró en 5%; la sintomatología predominante fue taquicardia e irritabilidad.

PALABRAS GUÍA: Hipertiroidismo, embarazo, morbilidad.

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo, el hipertiroidismo es el segundo padecimiento endocrinológico más frecuente, después de la diabetes mellitus.¹

Las futuras madres deben ser informadas de los problemas médicos potenciales que ellas y sus hijos pueden presentar durante la gestación, principalmente si la disfunción tiroidea no es tratada apropiadamente. La evolución del embarazo puede verse afectada, no sólo en las mujeres con un cuadro activo, sino en el caso de la enfermedad de Graves, aun en aquellas que han recibido tratamiento, ya sea quirúrgico o con yodo radioactivo.² Los recién nacidos pueden ser eutiroideos, hipo o hipertiroideos.³

El hipertiroidismo ocurre en dos de cada 1,000 mujeres embarazadas.⁴ Esta enfermedad quizá esté subdiagnosticada debido a que es difícil distinguir entre el cuadro clínico de la

^a Médico Adscrito al Servicio de Alojamiento Conjunto Madre-Hijo y Cunero de Transición del Instituto Nacional de Perinatología.

^b Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intermedios al Recién Nacido del Instituto Nacional de Perinatología.

^c Jefe del Servicio de Alojamiento Conjunto Madre-Hijo y Cunero de Transición del Instituto Nacional de Perinatología.

^d Ex residente del Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia:

Dra. Leyla María Arroyo Cabrales. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800. Col. Lomas Virreyes. C.P. 11000 México, D.F.

Recibido: 16 de julio de 2003.

Aceptado: 15 de septiembre de 2003.

tirotoxicosis y el aparente estado "hipermetabólico" del embarazo.⁴

La enfermedad de Graves, una enfermedad autoinmune, es la causa más común de hipertiroidismo durante el embarazo y quizá está asociada a disfunción tiroidea neonatal.⁵ Se calcula que 0.2% de mujeres embarazadas cursan con enfermedad de Graves; sin embargo, únicamente 1% de los hijos de estas madres cursarán con hipertiroidismo congénito.⁶ En la mayoría de los casos, la enfermedad es secundaria al paso de anticuerpos de la madre al feto, lo que estimula la tiroides fetal para unirse a los receptores de la tirotropina (TSH), de tal manera que la tirotoxicosis en el neonato desaparece cuando se han eliminado los anticuerpos maternos, a los cuatro meses de vida. Estos anticuerpos quizás puedan continuar produciéndose después de la ablación de la tiroides, ya sea por cirugía, yodo radioactivo, o por mecanismos inmunológicos, como en la enfermedad de Hashimoto.² Recientemente ha recibido particular atención también como causa de hipertiroidismo en la mujer gestante, el síndrome de hipertiroidismo transitorio por hiperemesis gravídica, que se ha considerado es causado por concentraciones inapropiadas de hormona gonadotropina coriónica (HGC), y que también se ha informado sea secundario a la mutación en los receptores de hormona liberadora de TSH.⁷ Otro mecanismo para la producción de hipertiroidismo son cambios en el metabolismo de la hormona tiroidea inducidos por el embarazo.⁸

Las inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides pueden cruzar rápidamente la placenta y estimular la glándula tiroides fetal. Esta rara complicación se produce en 1% de los neonatos de madres con enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto.³ También pueden cruzar la placenta anticuerpos bloqueadores de la tiroides, que pueden producir hipotiroidismo en el feto.

Los efectos que presentan los recién nacidos, además de prematuridad e hipotrofia, son síntomas tales como: taquicardia, hiperexcitabilidad, pobre ganancia de peso, bocio, hepato y/o esplenomegalia, exoftalmos, entre

otros.⁶ Por otro lado, también se deben considerar los efectos de los agentes anti-tiroideos, los cuales deben ser titulados regularmente por el riesgo de hipotiroidismo materno y fetal, así como riesgos subsecuentes en el desarrollo del feto. Se ha sugerido también que los agentes anti-tiroideos pueden tener un efecto teratogénico, sin embargo, esto no ha sido demostrado.⁸

El hipertiroidismo en la mujer debe ser tratado antes de la concepción, debido a que la evolución de los embarazos con tratamiento previo es mejor que aquellos que son tratados durante el embarazo.⁹ Las pacientes sin tratamiento o cuando éste es inadecuado, tienen hijos con alta incidencia de malformaciones menores y con más complicaciones durante el embarazo y el nacimiento.⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En una institución de tercer nivel de atención, en donde se atienden embarazos de alto riesgo, resulta importante conocer la incidencia de una enfermedad, que aunque puede considerarse rara, potencialmente puede llevar a la madre y al recién nacido a condiciones de gravedad. La frecuencia informada de hipertiroidismo es de dos por 1,000 embarazadas¹⁰ a nivel mundial, y en el caso de la enfermedad de Graves se presentan tanto exacerbaciones como remisiones y tiene una mayor incidencia en los años reproductivos. Por esto, consideramos importante conocer la morbilidad del recién nacido, con la finalidad de evaluar la dimensión de este problema.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la morbilidad del hijo de madre con hipertiroidismo y las condiciones generales de las madres de estos productos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante una cohorte simple se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en una institución de tercer nivel de atención, durante el periodo comprendido, entre el 1 de enero de 1996 al 30 de abril de 2002.

Se incluyeron a todos los recién nacidos hijos de madres hipertiroides, nacidos durante el periodo de estudio; excluyéndose



aquellos que no tuvieron el expediente completo.

Las variables maternas fueron: edad, número de gestación, abortos, control prenatal, etiología del hipertiroidismo, tratamiento, padecimientos agregados al inicio del embarazo y durante el mismo, y vía de nacimiento.

Las variables neonatales estudiadas fueron: sexo, edad gestacional, peso, Apgar al minuto y a los cinco minutos, servicio al que se envió al recién nacido (destino), presencia de sintomatología atribuible al hipertiroidismo, enfermedades agregadas. Tamiz neonatal y pruebas de función tiroidea (PFT): triyodotironina (T_3), tiroxina (T_4) y TSH; edad a la que fueron tomados los estudios; días de estancia hospitalaria; valoración y seguimiento por Endocrinología, así como el diagnóstico final y tratamiento.

El análisis estadístico se realizó para las variables cuantitativas continuas como: peso, edad gestacional, días de estancia hospitalaria: medidas de tendencia central: media (x) y desviación estándar (DE). Para las variables ordinales como: Apgar, se empleó la mediana (Me) y para las variables nominales: frecuencias. Se determinó la incidencia de hipertiroidismo neonatal en la institución.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio hubo 32,477 nacimientos. De éstos, 157 correspondieron a hijos de madres hipertiroides, obteniéndose así una incidencia de 0.48%. De estos casos se eliminaron 16 por no estar los expedientes

completos. La edad materna promedio fue de 28.4 ± 6.1 años (16-45), las pacientes tuvieron en promedio 2.2 ± 1.2 embarazos (1-7), de los cuales 45 terminaron en aborto (14.6%). Cursaron el embarazo con control prenatal 122 pacientes (86.5%), con un promedio de consultas de 8.0 ± 6.7 . El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 6.2 ± 0.6 (1-61) (Tabla 1).

La etiología del hipertiroidismo correspondió en su mayoría (128; 90.8%) a enfermedad de Graves (Tabla 2). El 71.6% ($n = 101$) recibió como tratamiento metimazol; 5.7% ($n = 8$) propranolol; 6.4% ($n = 9$) tenían antecedente de haber recibido yodo radioactivo (cinco tomaron levotiroxina durante el embarazo); una paciente tenía antecedente quirúrgico; otra se encontraba con tratamiento con bromocriptina; y, 12.8% no recibió ningún tratamiento. Como patologías asociadas desde el inicio del embarazo se encontraron, como las más frecuentes la hipertensión arterial en 5.7% y la diabetes en 2.8%. Durante la

Tabla 2
Etiología del hipertiroidismo

Enfermedades	Número de casos ($n = 141$)	%
Enfermedad de Graves	128	90.8
Tiroiditis aguda	2	1.4
Enfermedad de Hashimoto	1	0.7
Nódulo tóxico	9	6.4
Adenoma	1	0.7

Tabla 1
Características generales de la población estudiada

Variable $n = 141$	Media	Desviación estándar	Mediana	Intervalo
Edad materna (años)	28.44	6.08	28	16 - 45
Número de embarazos	2.18	1.25	2	1 - 7
Consultas de control prenatal (número)	8.02	6.71	7	3 - 47
Peso de recién nacidos (gramos)	2794	636	2900	1000 - 4050
Edad gestacional (semanas)	37.8	2.2	38.2	30.5 - 41.1
Días de estancia hospitalaria	6.21	10.58	3	1 - 61

Tabla 3
Enfermedades asociadas al hipertiroidismo desde el inicio de la gestación y durante la misma

Enfermedades	Número de casos (n = 141)	%
Asociadas desde el inicio del embarazo:		
• Hipertensión arterial	8	5.7
• Diabetes mellitus	4	2.8
Se presentaron durante el embarazo:		
• Infección*	33	23.4
• Hipertensión arterial	16	11.3
• Intolerancia a los carbohidratos	5	3.5
Otras	15	10.6
Ninguna	72	51

* Infección: cervicovaginitis o infección de vías urinarias.

** CHO's: carbohidratos.

gestación 33 pacientes presentaron algún proceso infeccioso, ya sea infección de vías urinarias o cervicovaginitis (23.4%); 11.3% curso con hipertensión arterial y 51% no presentó complicaciones (Tabla 3).

En la población neonatal, la edad gestacional promedio fue de 38 ± 2.2 semanas (30.5-41.1). El promedio del peso $2,794 \pm 636$ gramos (1,000-4,050) (Tabla 1). De acuerdo con el peso para la edad gestacional, 81.7% correspondió a eutrofia, 13.4% a hipotrofia y 4.9% a hipertrofia; 83.1% fueron a término y 16.9% prematuros. En cuanto a sus condiciones de vida al nacimiento, la mediana para el Apgar al minuto fue de 8; y a los cinco minutos de 9 (únicamente ocho RN presentaron al minuto, un Apgar ≤ 6 , de los cuales uno persistió a los cinco minutos con 6). El Silverman-Anderson a los diez minutos fue de 2.

En cuanto al destino de los neonatos, éstos fueron enviados a los siguientes servicios: Unidad de Cuidados Intensivos del Recién Nacido 3.5%, Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido 73%, Alojamiento Conjunto 11.34%, y Cunero 12% (n = 17).

Se tomó tamiz neonatal a 126 neonatos. En promedio se les tomó el día nueve de vida, con una mediana del día tres (1-69 días). En cinco

de ellos se informó la TSH del tamiz neonatal $>10 \mu\text{UI/mL}$, por lo que de acuerdo con el criterio institucional, requirió comprobación:

Tabla 4
Resultados de pruebas de función tiroidea

Pruebas de función tiroidea	Número de casos n = 48	Diagnóstico
T_3, T_4 , TSH normales	18	-
• TSH ↓ y:		
$T_3, T_4 \uparrow$	3	Hipertiroidismo
T_3 normal, $T_4 \uparrow$	2	Hipertiroidismo
T_3, T_4 normales	1	Hipertiroidismo
• TSH ↑ y:		
$T_3, T_4 \downarrow$	1	Hipotiroidismo
$T_3, T_4 \uparrow$	1	Hipotiroidismo
T_3, T_4 normales	10	-
T_3 normal, $T_4 \uparrow$	1	Hipertiroidismo
• TSH normal y:		
$T_3 \downarrow, T_4 \uparrow$	3	-
$T_3, T_4 \uparrow$	4	-
T_3 normal, $T_4 \uparrow$	4	-



dos de estos pacientes correspondieron a casos de hipotiroidismo; a dos más se les tomaron PFT, informándose dentro de límites normales, por lo que se dieron de alta en la Consulta Externa; y el último no asistió a sus exámenes de laboratorio.

Las PFT se les tomaron a 48 recién nacidos, en promedio también el día nueve, con una mediana el día tres (1-69 días), los resultados se pueden observar en la tabla 4.

Fueron valorados por el Servicio de Endocrinología 51 (36.2%) recién nacidos, dándose de alta 24 por presentar PFT normales y estar asintomáticos; en 13 se continuó su control en la institución, siendo dados de alta cinco: cuatro continúan en seguimiento en la institución hasta la fecha, tres ya no asistieron y uno se refirió a otra institución para su

control, el resto de los pacientes no acudió a su cita de Endocrinología (14/51).

Se estableció en siete pacientes el diagnóstico de hipertiroidismo congénito (5.0%) y en dos de hipotiroidismo (1.4%). De los primeros: dos recibieron metimazol y propranolol; tres metimazol; dos propranolol. Por su parte, los dos hipotiroideos recibieron levotiroxina (Tabla 5).

De los recién nacidos, seis (4.2%) presentaron algún dato clínico atribuible a trastorno tiroideo; predominando la taquicardia y la irritabilidad (Tabla 5).

En cuanto a la morbilidad asociada: 66.7% fueron asintomáticos: 11.3% presentó síndrome de adaptación pulmonar, 10.6% (n = 15) hipoglucemia y 11.3% (n = 16) padecimientos aislados (taquipnea transitoria del recién

Tabla 5
Características de los recién nacidos que presentaron enfermedad tiroidea

Caso	Dx. madre	Tx. madre	Recien Nacido Peso (g)	E.G. s	T.N.	T ₃	T ₄	TSH	Datos clínicos	Dx.	Tx. RN
1	Graves	Metimazol Propranolol	2,160	36.1	-	139	1	0.15	Irritabilidad Taquicardia	Hipertiroidismo	Metimazol Propranolol
2	Graves	Metimazol Propranolol	3,480	39	-	136	4.1	0.15	Ninguno	Hipertiroidismo	Propranolol
3	Graves	Metimazol Propranolol	2,500	37.4	1.2	80	140	3.6	Taquicardia	Hipertiroidismo	Metimazol
4	Graves	Metimazol Propranolol	2,270	35.4	2	600	125	0.125	Irritabilidad Sudoración profusa	Hipertiroidismo	Metimazol
5	Graves	Metimazol	3,660	39.6	3				Ninguno	Hipertiroidismo	Propranolol
6	Graves	Metimazol Propranolol	1,920	32.5	-	111	23	0.1	Taquicardia Hipertensión	Hipertiroidismo	Metimazol
7	Graves	I radioactivo quirúrgico	1,400	36	-	250	131	0.35	Taquicardia	Hipertiroidismo Irritabilidad Hipertensión Hepatoesple- nomegalia	Metimazol Propranolol
8	Graves	Metimazol Propranolol	1000	33.6	14	28-	< 2.5	> 15	Irritabilidad Malformaciones*	Hipotiroidismo	Levotiroxina
9	Graves	Metimazol	2380	38.4	18	235	28	20.1	Succión débil	Hipotiroidismo	Levotiroxina

* Alteraciones costo vertebrales y dextrocardia.

Dx.: diagnóstico, Tx.: tratamiento, RN: recién nacido, g: gramos, s: semanas, E.G.: edad gestacional, T.N.: tamiz neonatal.

Tabla 6
Cuadro clínico de los recién
nacidos asociado a enfermedad tiroidea

Síntomatología	Número de casos*	
	n = 9	Proporción
Taquicardia	4	4/9
Irritabilidad	4	4/9
Succión débil	1	1/9
Hipertensión arterial	2	2/9
Sudoración profusa	1	1/9
Hepatoesplenomegalia	1	1/9

*Un mismo recién nacido puede presentar más de un síntoma.

nacido, hiperbilirrubinemia, enterocolitis necrosante, etc.), con una frecuencia de un solo caso.

Presentaron malformaciones congénitas cinco recién nacidos (3.5%): hipoplasia de arteria cerebral, linfangioma cervical y dextrocardia (paciente que se trasladó), alteración costo vertebral y dextrocardia en uno de los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo, tetralogía de Fallot y agenesia de valvas pulmonares, y microcefalia.

DISCUSIÓN

La incidencia de casos de hipertiroidismo en madres se encontró que fue mayor a lo reportado por Polak⁶, Gittoes¹¹ y Masiukiewicz,¹² entre otros, que fue de 0.2%. Esto probablemente debido a que la población que acude a nuestra institución, por ser un hospital de concentración y atender población de alto riesgo.

La edad promedio de las pacientes se encontró dentro del periodo óptimo reproductivo, que como otros autores han encontrado, el pico de incidencia se presenta en esta etapa.¹² El porcentaje de abortos es similar al de la población general,¹³ aunque es probable que la pérdida embrionaria total sea mucho más alta.

La etiología del hipertiroidismo materno más frecuente fue la enfermedad de Graves,

coincidiendo con otros autores.^{8,12,14} Las madres en su mayoría fueron tratadas con metimazol, que anteriormente se creía cruzaba la placenta más libremente que el propiltiuracilo y era el medicamento preferido para las mujeres embarazadas, sin embargo, en un estudio clínico comparativo se concluyó que su farmacocinética es similar y se ha demostrado que no hay diferencia en la función tiroidea materna o fetal.¹⁵ Otro medicamento también utilizado fue el propranolol, de los betabloqueadores, que no están contraindicados para el tratamiento de los síntomas hipermetabólicos.¹⁴

En esta serie, los hijos de madres hipertiroides fueron en su mayoría de término y eutróficos; a diferencia de lo informado por otros autores,^{1,6} con una mayor frecuencia de prematuridad, bajo peso y retardo en el crecimiento intrauterino.

El porcentaje de neonatos con hipertiroidismo también fue mayor en los hijos de madres con enfermedad de Graves, que el reportado por autores como Polak,⁶ que fue de 1%. Hernández,¹⁶ en un estudio informó sobre las condiciones maternas y neonatales de 12 madres con hipertiroidismo y no encontró ningún caso de hipertiroidismo neonatal; sin embargo, tres neonatos tuvieron hipotiroidismo. El hipertiroidismo congénito ocurre hasta en 10% de los hijos de mujeres con enfermedad de Graves.¹⁴ En esta revisión se presentaron siete casos de hipertiroidismo asociado al paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides, que quizá pueden causar un crecimiento de la glándula e hipertiroidismo fetal.^{17,18} En uno de los recién nacidos con hipertiroidismo, la madre tenía antecedente de haber recibido yodo radioactivo, pero como se ha reportado por autores como Zimmernan², en la enfermedad de Graves los anticuerpos pueden continuar produciéndose y, por lo tanto, pasar a través de la placenta.

En esta revisión hubo dos casos de hipotiroidismo, que en comparación con los tres casos de 12 de Hernández,¹⁶ la proporción resultó ser muy baja. Una de las explicaciones que se ha propuesto es el paso de anticuerpos



bloqueadores de los receptores de TSH que quizá se presentan en el suero de las pacientes con enfermedad de Graves y pueden pasar a través de la placenta y causar hipotiroidismo fetal sin bocio;⁵ sin embargo, no es posible asegurar lo anterior en los dos recién nacidos con hipotiroidismo, ya que no se les tomaron anticuerpos inhibidores de tiroides. También se ha asociado el paso del propiltiuracilo por la placenta causando un hipotiroidismo con bocio⁵; en esta serie no se presentó ningún caso, ya que tampoco ninguna madre fue tratada con este fármaco.

En cuanto a la sintomatología de los pacientes, coincide con la referida en la bibliografía,^{2,4,6} sin embargo, no se encontraron datos como trombocitopenia, craneosinostosis, bocio, etc., también reportados.

Aunque no ha sido probado el efecto teratogénico de los antitiroideos,⁸ se han informado de múltiples malformaciones en los hijos de madres hipertiroideas, pudiendo ser atribuidas también a descontrol hormonal.^{16,19} En la población estudiada se encontró 3.5% de malformaciones congénitas, similar a 3.08% reportadas en nuestra institución.²⁰ También se ha asociado el uso de

metimazol durante el embarazo con la presencia de aplasia cutis en el recién nacido,²¹ aun cuando las madres estudiadas recibieron metimazol, no se presentó ningún caso de esta enfermedad similar a lo encontrado por Hernández.¹⁶ En cuanto a las PFT, únicamente presentaron resultados concluyentes compatibles con hipertiroidismo algunos neonatos; se debe considerar que la edad gestacional de los recién nacidos y el día en que se toma la muestra, pueden hacer variar los resultados.^{4,21}

Esta enfermedad en las madres debe hacer que el médico busque en forma intencionada en los recién nacidos la presencia de patología tiroidea, con el propósito de dar un manejo temprano a los que lo requieran y así prevenir mayores problemas. Se han determinado anticuerpos en las madres con la finalidad de dar un tratamiento preventivo a los recién nacidos;²² sin embargo, en nuestro medio mientras este estudio no se realice rutinariamente, los resultados clínicos y de laboratorio continúan siendo el apoyo más importante. Finalmente, debemos recordar que complicaciones maternas, fetales y neonatales se presentan cuando el hipertiroidismo no está controlado.¹

ABSTRACT

Introduction: Hyperthyroidism is the second most frequent endocrine disease after diabetes mellitus that presents itself during pregnancy. It occurs in two out of every 1,000 pregnancies. The newborns may be hypo, hyper or euthyroid.

Objective: To determine the morbidity of the infants born to mother's with hyperthyroidism and the mother's general condition.

Material and methods: With a simple cohort, we accomplished an observational, retrospective study, in a institutional facility, where we studied both maternal and neonatal variables. We used central tendency and frequency measurements.

Results: In our study we included 141 hyperthyroid mothers, with an incidence of 0.5%, from which 90.8% corresponded to Graves Disease. 71.8% were treated with methimazol. The majority of the deliveries were by cesarean. The average gestational age was: 37.6 ± 2.2 weeks, weight: 2794 ± 636 grams. We did neonatal screening on 126 patients and thyroid function tests on 48. 7 patients were positive for congenital hyperthyroidism (5%), and 2 for hypothyroidism (1.4%). 13 (9.2%) newborns presented some clinical data which was attributed to a thyroid disorder.

Conclusions: The incidence of hyperthyroid mothers was of 0.48%. Graves Disease being the etiology in 90.8% of the cases. Congenital hyperthyroidism was found in 5%, the predominant symptoms were tachycardia and irritability.

KEY WORDS: Hyperthyroidism, pregnancy, morbidity.

REFERENCIAS

1. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 127-49.
2. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 727-33.
3. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y Procedimientos de Neonatología. Problemas Tiroideos. México, DF: 1998; p. 238-40
4. Seely BL, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R. *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. 3th. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994: p. 979-1003.
5. Gallagher MP, Schachner HC, Levine LS, Fisher DA, Berdon WE, Oberfield SE. Neonatal enlargement associated with propylthiouracil therapy of Graves' disease during pregnancy: a problem revisited. *J Pediatr* 2001; 139: 896-900.
6. Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 1171-7.
7. Mestman JH. Diagnosis and management of maternal and fetal thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 167-75.
8. Lieutaud H. Pregnancy and the thyroid gland. *Ann Med Interne* 1999; 150: 397-407.
9. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GDV, Ruarte ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 63-70.
10. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8: 859-64.
11. Gittoes NJ, Franklyn JA. Hyperthyroidism. Current treatment guidelines. *Drugs* 1998; 55: 543-53.
12. Masiukiewicz US, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment. *Thyroid* 1999; 9: 647-52.



13. Abbott J, Mellum S. Aborto espontáneo. En: Frederickson HL, Wilkins-Haug L. *Secretos de la Obstetricia*. 2a. Ed. México, D.F.: Mc Graw-Hill Interamericana Editores; 1999, p. 64-8.
14. Johnson J. Enfermedad de la tiroides en el embarazo. En: Frederickson HL, Wilkins-Haug L. *Secretos de la Obstetricia*. 2a. Ed. México, DF: Mc Graw-Hill Interamericana Editores; 1999; p. 224-6.
15. Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, et al. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3099-102.
16. Hernández MTH, Pérez Rulfo AC, Espinosa de los Monteros MA. Hipertiroidismo y embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 1983; 51: 297-300.
17. Bruner JP, Dellinger EH. Antenatal diagnosis and treatment of fetal hyperthyroidism. A report of two cases. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 200-4.
18. Mitsuda N, Tamaki H, Amino N et al. Risk factors for developmental disorders in infants born to women Graves disease. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 359-64.
19. Rodríguez GR. Agenesia renal bilateral (síndrome de Potter) en hija de madre hipertiroides que recibió metimazol durante el embarazo temprano. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67: 587-9.
20. Llano RI, García-Cavazos C, Hernández JO. Genetic analysis and counseling of congenital defects at the National Institute of Perinatology in Mexico City. *Am J Hum Genet* 2000; 67 (Supl. 2): 418.
21. González PA, Espinoza de los Monteros MA, Reynoso E. Tiroxina y tirotropina séricas en el recién nacido sano. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1984, 41: 515-8.
22. Loechner KJ, Levitsky LL. Thyroid Disorders. In: Burg FC, Ingelfinger JR, Wald ER, Polin RA. *Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy* 16. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999, p. 736-42.