

Alteraciones de tiroides y embarazo: resultados perinatales

Miguel Ángel Serrano Berrones

RESUMEN

Antecedentes: los trastornos tiroideos ocupan el segundo lugar entre los padecimientos endocrinos asociados con el embarazo, debido a que su prevalencia es mayor en las etapas reproductivas de la mujer.

Objetivo: conocer la frecuencia de la asociación entre enfermedad tiroidea y embarazo.

Material y método: estudio clínico, transversal, en el que se comparó un grupo de mujeres con trastornos tiroideos vs un grupo control. Las variables en estudio fueron: edad materna, paridad, edad gestacional al momento del término del embarazo, peso de los recién nacidos y calificación Apgar. El análisis estadístico se realizó con la prueba exacta de Fisher.

Resultados: se incluyeron 72 pacientes embarazadas: 24 con hipertiroidismo y 48 con hipotiroidismo. En el grupo de pacientes con hipotiroidismo se encontró una diferencia estadística ($p < 0.05$) en aborto y bajo peso al nacimiento en comparación con el grupo control, en el que la diferencia estadística ($p < 0.05$) se observó en la ausencia de complicaciones asociadas y el término del embarazo por vía vaginal. En el grupo de mujeres con hipertiroidismo se encontró una diferencia estadística ($p < 0.05$) en recién nacidos de bajo peso en comparación con el grupo control, en el que la diferencia estadística ($p < 0.05$) se observó en la ausencia de complicaciones maternas asociadas y el término del embarazo por vía vaginal. Las demás variables estudiadas en ambos grupos no tuvieron una diferencia estadística significativa.

Conclusiones: se requiere mantener una vigilancia estrecha de las pacientes con alteraciones tiroideas para obtener resultados perinatales satisfactorios y evitar complicaciones.

Palabras clave: hipertiroidismo, hipotiroidismo, embarazo.

ABSTRACT

Background: Thyroid disorders rank second among endocrine disorders associated with pregnancy because its incidence is higher in women's reproductive stages.

Objectives: To determine the incidence of the association between thyroid disease and pregnancy.

Material and method: A transverse clinical study was conducted, in which a group of women with thyroid disorders was compared vs a control group. The variables in the study were: maternal age, parity, gestational age at the time of the resolution of the pregnancy, weight products to the birth and Apgar rating. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test.

Results: Seventy-two pregnant patients were included: 24 with hyperthyroidism and 48 with hypothyroidism. In the group of patients with hypothyroidism a statistical difference ($p < 0.05$) was found in abortion and low birth weight compared to the control group, in which a statistical difference was found ($p < 0.05$) in the absence of complications associated and pregnancy resolution via vaginal. In the group of women with hyperthyroidism a statistical difference was found ($p < 0.05$) in low birth weight compared with the control group, where a statistical difference ($p < 0.05$) was observed in the absence of associated maternal complications and pregnancy resolution via vaginal. The remaining variables studied in both groups had no statistically significant difference.

Conclusions: It is required to maintain close monitoring of patients with thyroid disorders to obtain successful perinatal results and avoid complications.

Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, pregnancy.

Asistente de la Dirección, Coordinación de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Serrano Berrones. Coordinación de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Av. Universidad 1321, colonia Florida, CP 04600, México, DF. Correo electrónico: maserrano@issste.gob.mx

Recibido: mayo 2013.

Aceptado: agosto 2013.

Este artículo debe citarse como: Serrano Berrones MA. Alteraciones de tiroides y embarazo: resultados perinatales. Rev Esp Méd Quir 2013;18:200-205.

El hecho de que los trastornos tiroideos ocupen el segundo lugar, después de la diabetes mellitus, como la alteración endocrina más común durante el embarazo hace de esta enfermedad una de las más interesantes y mejor conocidas entre las que pueden poner en riesgo la evolución normal de un embarazo. Sin embargo, nos encontramos aún en apartados desconocidos en la comprensión global del problema, como son las relaciones de las hormonas tiroideas maternas con el feto, el modo en que el producto desarrolla su sistema metabólico a partir del yodo de la dieta materna,

la influencia que este hecho tiene en el desarrollo neuronal y, por último, el comportamiento de los anticuerpos antitiroideos durante el embarazo, sobre todo en el puerperio. Todos estos aspectos, y otros más, relacionados con los problemas diagnósticos y terapéuticos que plantea el embarazo, hacen del campo de la enfermedad tiroidea uno de los más apasionantes en el contexto de la endocrinología humana.¹ La prevalencia de trastornos tiroideos en la mujer es elevada y existe una marcada preponderancia que se relaciona con mayor susceptibilidad a alteraciones de la autoinmunidad. Los trastornos tiroideos tienen como característica un inicio de aparición insidiosa y baja especificidad de sus manifestaciones. Por ello se recomienda sospechar enfermedad tiroidea en caso de: depresión posparto, alteraciones menstruales, síndrome de amenorrea-galactorrea, pubertad precoz o retardada, esterilidad inexplicable o aborto de repetición. Otra observación es que en etapas decisivas en que existen cambios hormonales, como la pubertad, el embarazo, el puerperio y la menopausia, existen modificaciones fisiológicas de la función tiroidea y también ocurren trastornos tiroideos.^{1,2}

Fisiología tiroidea

Para la síntesis de las hormonas tiroideas es necesario un aporte suficiente de yodo en la dieta, mismo que se absorbe en el intestino delgado y alcanza rápidamente la tiroides bajo el efecto de la tirotropina. Dentro de la glándula, el yoduro es oxidado de inmediato para convertirse en yodo elemental, y entonces procede a unirse a la tiroxina. Las moléculas de monoyodotiroxina y diyodotiroxina se combinan para formar tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), que quedan almacenadas dentro de la molécula de tiroglobulina, en el interior del folículo tiroideo. Cerca de 70% de las hormonas tiroideas circulantes se transportan unidas a la globulina transportadora de tiroxina y el restante 30% se une a prealbúmina y albúmina; la T4 tiene mayor afinidad por la globulina transportadora de tiroxina, y ahí, la T3 puede movilizarse más fácilmente. Los estrógenos tienen la capacidad de aumentar la síntesis de receptores de la hormona liberadora de tirotropina en el tirotropo hipofisario y de esta manera pueden incrementar la secreción de tirotropina, como ocurre durante el embarazo y en la terapia estrogénica.^{1,3}

Durante la gestación

La homeostasia de las hormonas tiroideas se modifica sustancialmente en el embarazo debido a dos factores fundamentales: el primero es el aumento del índice de filtración glomerular que determina la gestación; como consecuencia se produce un aumento del aclaramiento renal de yodo, con el consiguiente descenso de yodo inorgánico circulante. El segundo factor es el considerable incremento (hasta casi duplicar sus valores) de la globulina transportadora de tiroxina, debido al aumento de la síntesis hepática inducida por los estrógenos, con la consiguiente disminución de la hormona libre disponible, por lo que para mantener la disponibilidad de las hormonas tiroideas periféricamente, éstas deben aumentar sus valores totales en plasma; sin embargo, la cantidad de hormona libre se mantiene dentro de límites normales.³ El metabolismo basal de la embarazada aumenta considerablemente por el incremento de la vascularización que sufre el área uteroplacentaria; también aumenta el volumen de la glándula tiroidea, pero lo hace de manera muy variable.

Respecto a las enfermedades tiroideas autoinmunitarias durante la gestación, éstas se ven profundamente afectadas por las modificaciones inmunológicas que provoca el embarazo. En el caso del hipertiroidismo (enfermedad de Graves), la afección se alivia a medida que progresa el embarazo, debido al efecto inmunosupresor de la gestación; la incidencia de la función tiroidea fetal anormal en la enfermedad de Graves es de 2 a 12%.^{4,5}

El feto y la función tiroidea

Se sabe que la tirotropina materna no cruza la placenta y, hasta hace poco, se pensaba que la T3 y la T4 eran destruidas activamente por enzimas placentarias, por lo que se suponía que la tiroides fetal habría de funcionar de manera autónoma y desde etapa temprana, con el fin de subvenir a todas las necesidades de su desarrollo en los nueve meses del embarazo; sin embargo, estudios recientes demostraron que el aporte de T4 materna al feto es fundamental para garantizar un desarrollo neuronal normal desde las etapas tempranas del embarazo.⁵ La glándula tiroides es de las primeras en aparecer en la etapa embrionaria y lo hace como una derivación del tubo digestivo, a los 16 días de gestación. A medida que ésta avanza, se distinguen tres etapas: la precoloide,

entre la sexta y décima semanas; la coloide, entre las semanas 10 y 12; y la de crecimiento de los folículos, después de la semana 12.

La maduración funcional del sistema porta hipofisario no tiene lugar antes de la semana 18, lo que implica que solamente a partir de este periodo la tiroides fetal puede tener autonomía funcional fisiológica. Las funciones adecuadas de ambas glándulas tiroideas, materna y fetal, juegan un papel importante para asegurar un adecuado desarrollo neurológico e intelectual en el feto.⁶

Hipertiroidismo

La frecuencia de hipertiroidismo se reportó de 0.05 a 0.2%. Múltiples estudios indican que el hipertiroidismo causado por la producción inadecuada de gonadotropina coriónica humana es la causa principal de anomalías en las pruebas de función tiroidea durante la primera mitad del embarazo. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, el hipertiroidismo debido a la enfermedad de Graves es la causa más importante durante el embarazo.

La tormenta tiroidea raramente se ha reportado, la preeclampsia y la insuficiencia cardíaca se observaron en cinco de ocho mujeres hipertiroides embarazadas en quienes el tratamiento tiroideo se inició después del parto. Resulta interesante que la mujer hipertiroides embarazada, a pesar de la normalización de la función tiroidea después del tratamiento, permanece hiperdinámica, con frecuencia cardíaca elevada y baja resistencia vascular, respecto a la mujer embarazada eutiroides.

El diagnóstico clínico de hipertiroidismo durante el embarazo puede ser difícil, porque el embarazo normal puede simular muchos de los síntomas, como intolerancia al calor y palpitaciones. En mujeres con hipertiroidismo, los síntomas iniciales más comunes son: palpitaciones, intolerancia al calor, debilidades proximales de los músculos, disnea e irritabilidad. Dos de los datos más sugerentes de hipertiroidismo durante el embarazo son: falta de aumento de peso, a pesar de un buen apetito, y taquicardia persistente.⁷

El embarazo complicado con hipertiroidismo se reconoce como causa de morbilidad en los resultados fetales y muestra una incidencia de pérdida fetal de 7.9%, nacimientos prematuros en 25% y mayor incidencia de restricción del crecimiento fetal en el caso de mujeres no tratadas.

Los fármacos bloqueadores beta adrenérgicos, principalmente el propranolol, se han prescrito a pacientes embarazadas hipertiroides; sin embargo, el interés acerca de sus efectos perjudiciales, como bradicardia fetal e hipoglucemia perinatal, llevó a la administración de estos medicamentos sólo de manera temporal antes de la tiroidectomía. En el pasado, la alimentación al seno materno de madres tratadas con fármacos antitiroideos estuvo prohibida; sin embargo, estudios cuidadosos han documentado la utilidad de su prescripción.^{8,9}

Hipotiroidismo

No es un acontecimiento común del embarazo, pero es importante reconocerlo de manera oportuna. Las complicaciones del hipotiroidismo son: hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, bajo peso al nacer, óbito y sufrimiento fetal.⁶ El hipotiroidismo subclínico transitorio se alivia espontáneamente en las primeras 10 semanas del diagnóstico; probablemente la rareza del hipotiroidismo durante el embarazo se debe a que las mujeres hipotiroideas tienen una elevada incidencia de ciclos anovulatorios (<70%) y, en caso de embarazo, tienen un alto porcentaje de pérdida fetal en el primer trimestre.

El hipotiroidismo generalmente es secundario a cirugía previa o tratamiento con yodo del hipotiroidismo. Las mujeres hipotiroideas no tratadas tienen mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales, como aumento en la prevalencia de anomalías congénitas (10 a 20%), muerte perinatal (20%) y daño mental, así como déficit somático (50 a 60%).¹⁰ Las mujeres hipotiroideas tratadas con T4 tienen mayor prevalencia de complicaciones maternas, como: anemia (31%), preeclampsia (44%), desprendimiento prematuro de placenta (19%), hemorragia posparto (19%) y fetales, como: bajo peso (31%) y muerte fetal (12%), que se han observado en mujeres embarazadas no vigiladas. De las pacientes embarazadas hipotiroideas, 20% fueron asintomáticas, las demás tuvieron algún síntoma o signo de hipotiroidismo, como: reflejos lentos, pérdida de cabello, fatiga y piel seca. Las concentraciones de T4 pueden estar dentro de los límites normales en pacientes con hipotiroidismo subclínico.¹¹

El hipotiroidismo autoinmunitario perinatal es transitorio y se alivia pocas semanas después del parto. Es frecuente que los síntomas sean interpretados erró-

neamente como ansiedad o depresión, y sean tratados como tales. Es común que los síntomas se repitan en los embarazos siguientes, y se comprobó que en estos casos las pacientes, a la larga, padecen hipotiroidismo permanente.¹²

El objetivo de este estudio fue conocer la evolución del embarazo asociado con enfermedad tiroidea en pacientes atendidas en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico transversal en el que se revisaron los expedientes del servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, del 1 de marzo de 2012 al 28 de febrero de 2013.

El control prenatal de estas pacientes se hizo de manera conjunta con el servicio de Endocrinología de la unidad. El diagnóstico de enfermedad tiroidea se realizó con base en el cuadro clínico y por alteraciones en las pruebas de función tiroidea. La revisión y análisis de los expedientes clínicos tuvo el propósito de investigar el comportamiento de la enfermedad y conocer sus resultados perinatales. La evolución clínica y los resultados de estas pacientes se compararon con un grupo control tomado al azar de un módulo de consulta de embarazo de bajo riesgo, cuya edad y paridad eran similares a las del grupo control, con lo que se realizó un análisis estadístico con la prueba exacta de Fisher (Cuadro 1).

RESULTADOS

Se revisaron todos los expedientes de las pacientes con embarazo de alto riesgo del 1 de marzo de 2012 al 28 de febrero de 2013; se encontraron 2,026 pacientes, de ellas, 48 tenían hipotiroidismo asociado con el embarazo (2.3%) y 24, hipertiroidismo (1.1%); ambos grupos se compararon con un grupo control distinto de pacientes con embarazo de bajo riesgo, cuya edad y paridad eran similares a las del grupo control para evitar en lo posible sesgo en la información obtenida. Las variables estudiadas en ambos grupos fueron: edad materna, paridad, edad gestacional en el momento del término del embarazo, complicaciones maternas asociadas, vía de término del embarazo (en caso de realización de cesárea, indicación

de la misma), peso de los recién nacidos y calificación de Apgar.

En el grupo con hipotiroidismo y embarazo, al ser comparado con el grupo control, se encontró diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) en el apartado de ausencia de complicaciones maternas asociadas. En lo referente a la vía de término del embarazo, en el grupo en estudio, comparado con el grupo control, se detectó una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) en aborto y término del embarazo vía vaginal. En el peso de los recién nacidos del grupo de estudio vs el grupo control se halló una diferencia estadística significativa ($p > 0.05$) en el peso $> 3,000$ g (Cuadro 1).

Respecto a la edad gestacional al momento de término del embarazo, indicación de la operación cesárea y calificación de Apgar, al hacer el análisis estadístico por medio de la prueba exacta de Fisher, no se encontró una diferencia estadística significativa al comparar ambos grupos. Se encontró una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) entre ambos grupos en cuanto al término del embarazo vía vaginal y el peso de los recién nacidos $> 3,000$ g. Respecto a malformaciones congénitas, sólo se reportó un recién nacido, hijo de madre hipotiroidea en tratamiento con levotiroxina, que tuvo atresia esofágica y que fue trasladado a otra unidad hospitalaria para su tratamiento.

CONCLUSIONES

La enfermedad tiroidea, después de la diabetes mellitus, es el trastorno endocrino que más comúnmente se asocia con el embarazo, debido a que la mayor frecuencia de esta afección se reporta en las etapas reproductivas de la mujer. Nosotros detectamos una prevalencia de hipertiroidismo de 1.2% y de hipotiroidismo en 2.4%, que fue mayor de lo reportado en la bibliografía internacional, lo que se explica debido a que se tomaron en cuenta para el estudio únicamente pacientes del servicio de Medicina Materno Fetal donde son valoradas pacientes con riesgo obstétrico elevado.

Entre las complicaciones referidas en la bibliografía internacional del hipertiroidismo, como son: parto pretérmino, insuficiencia cardíaca congestiva, aborto, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, hipertiroidismo neonatal y bajo peso al nacimiento, al

Cuadro 1. Comparación de resultados de los dos grupos

	<i>Hipotiroidismo y embarazo</i>				<i>Hipertiroidismo y embarazo</i>			
	<i>Grupo de estudio</i>		<i>Grupo control</i>		<i>Grupo de estudio</i>		<i>Grupo control</i>	
	<i>Núm.</i>	<i>%</i>	<i>Núm.</i>	<i>%</i>	<i>Núm.</i>	<i>%</i>	<i>Núm.</i>	<i>%</i>
Edad materna (años)								
21-25	9	18.75	9	18.75	5	20.83	5	20.83
26-30	15	31.25	15	31.25	5	20.83	5	20.83
31-35	12	25	12	25	9	37.51	9	37.51
36-40	10	20.83	10	20.83	5	20.83	5	20.83
>40	2	4.17	2	4.17	-	-	-	-
Paridad								
1	11	22.91	11	22.91	9	37.50	9	37.50
2	23	47.91	23	47.91	10	41.66	10	41.66
3	9	18.75	9	18.75	2	8.33	2	8.33
4	4	8.33	4	8.33	2	8.33	2	8.33
5	1	2.08	1	2.08	1	4.16	1	4.16
Edad gestacional (semanas)								
Aborto	7	14.58	2	4.16	5	20.83	1	4.16
35	5	10.41	2	4.16	2	8.33	1	4.16
36	5	10.41	4	8.33	4	16.66	2	8.33
37	6	12.5	12	25	4	16.66	2	8.33
38	10	20.38	9	18.75	2	8.33	4	16.66
>38	15	31.25	19	39.58	7	29.16	14	58.33
Complicaciones maternas								
Parto pretérmino	10	20.83	6	12.50	7	29.16	3	12.52
Preeclampsia	5	10.41	2	4.16	4	16.66	2	8.33
RPM	3	6.25	2	4.16	1	4.16	2	8.33
Aborto	7	14.58	2	4.16	5	20.83	1	4.16
Ninguna	23	47.91	34	70.83	7	29.16	16	66.56
Vía de término del embarazo								
Aborto	7	14.58	2	4.16	5	20.83	1	4.16
Parto	15	31.25	29	60.42	5	20.83	16	66.66
Cesárea	26	54.16	17	35.42	14	58.33	7	29.16
Indicaciones de cesárea								
Cesárea previa	14	53.34	4	23.55	2	14.28	-	-
Cesárea iterativa	6	23.07	3	17.64	2	14.28	1	14.28
RPM	2	7.69	1	5.88	2	14.28	-	-
Edad materna	1	3.84	1	5.88	1	7.14	2	28.59
No específica	3	11.53	8	47.05	7	49.98	7	57.12
Peso del recién nacido (g)								
<1,499	7	14.58	2	4.16	5	20.83	1	4.16
1,500-2,000	12.08	20.8	-	-	5	20.83	-	-
2,001-2,500	7	14.58	3	6.25	5	20.83	3	12.52
2,501-3,000	17	35.41	10	20.83	5	20.83	4	16.66
>3,000	16	33.33	33	68.75	4	16.66	16	66.66
Apgar al nacer								
Aborto	7	14.58	2	4.16	5	20.83	1	4.16
9/9	1	2.08	2	4.16	1	4.16	4	16.67
8/9	35	72.91	40	83.33	11	45.83	17	70.83
7/9	2	4.16	1	2.08	3	12.50	1	4.16
7/8	2	4.16	1	2.08	2	8.33	1	4.16
6/8	1	2.08	2	4.16	1	4.16	-	-

RPM: rotura prematura de membranas.

realizar el análisis estadístico de nuestra población y compararlo con el grupo control, encontramos únicamente una diferencia estadística significativa ($p<0.05$) en bajo peso al nacimiento en el grupo en estudio, y término del embarazo por vía vaginal y ausencia de complicaciones en el grupo control. Respecto al hipotiroidismo, las complicaciones asociadas más comúnmente son: hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, bajo peso al nacimiento, óbito y sufrimiento fetal. Al comparar nuestro grupo de estudio con el grupo control detectamos una diferencia estadística significativa ($p<0.05$) en recién nacidos con bajo peso al nacimiento y aborto en el grupo de estudio; y en el grupo control, término del embarazo vía vaginal y la ausencia de complicaciones maternas asociadas. En el resto de las variables estudiadas no hubo diferencia estadística significativa entre el grupo de estudio y el grupo control. No se detectó tiroiditis posparto.

Es necesaria una vigilancia prenatal multidisciplinaria que contemple al endocrinólogo para intentar en lo posible llevar a la mujer a un estado eutiroideo, incluso de manera preconcepcional, y una vez embarazada, dar tratamiento farmacológico hasta lograr un control metabólico adecuado con la menor dosis posible, ya que es necesario un ajuste en la dosis, de acuerdo con el trimestre del embarazo y los resultados de las pruebas de función tiroidea. La vigilancia fetal adecuada juega un papel importante para obtener resultados perinatales satisfactorios y para evitar las complicaciones mencionadas; en el servicio de Embarazo de Alto Riesgo se realiza la vigilancia en la consulta externa hasta las semanas 28 a 30, con consultas subsecuentes cada tres a cuatro semanas, exámenes de control de laboratorio cada cuatro a seis semanas, estudios ultrasonográficos de control e interconsultas al servicio de Endocrinología de acuerdo con la evolución. Posterior a la semana 30, las pacientes son revisadas semanalmente, e incluso dos veces por semana, para realizar una monitorización fetal y vigilancia estrecha; todo con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad materno-fetal. Las pacientes

que cursaron con amenaza de parto pretérmino recibieron inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, indometacina a dosis de 100 mg cada 12 horas, vía rectal; inhibidores de los canales de calcio, sulfato de magnesio con dosis de impregnación de 4 g, vía intravenosa en 20 minutos, para continuar con dosis de mantenimiento de 1 a 2 g cada hora.

REFERENCIAS

1. Pääkilä F, Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, et al. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and thyroid function of her child in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:965-972.
2. Medici M, Timmermans S, Visser W, De Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Maternal thyroid hormone parameters during early pregnancy and birth weight: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:59-66.
3. Hackmon R, Blichowski M, Koren G. The safety of methimazole and propylthiouracil in pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:1077-1086.
4. Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, et al. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med* 2012;6:64-71.
5. Budenhofer BK, Ditsch N, Jeschke U, Gärtner R, et al. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:1-7.
6. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:650-658.
7. Mosso M L, Martínez G A, Rojas MP, Margozzini P, et al. Frequency of subclinical thyroid problems among women during the first trimester of pregnancy. *Rev Med Chil* 2012;140:1401-1408.
8. Sarkar D. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:350-351.
9. Lepoutre T, Debiève F, Gruson D, Daumerie C. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:265-273.
10. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Med Clin* 2012;139:509.
11. Spremovic-Radjenovic S, Gudovic A, Lazovic G, Marinkovic J, et al. Fetal free thyroxine concentrations in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4014-4021.
12. Vaidya B. Management of hypothyroidism in pregnancy: we must do better. *Clin Endocrinol* 2013;78:342-343.