

Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo: bases para la interpretación de las pruebas tiroideas

Nathalia Córdoba Ramírez¹, Hernán David García Botina¹, Carlos Alfonso Builes Barrera²

RESUMEN

Entender la fisiología tiroidea y sus cambios a lo largo de la gestación es fundamental para sospechar las enfermedades que afectan el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas y para interpretar adecuadamente las pruebas que lo evalúan. Son comunes las alteraciones en dichas pruebas durante el embarazo y puede ser difícil distinguirlas de las que denotan enfermedad. En las mujeres embarazadas son raros el hipotiroidismo y el hipertiroidismo clínicos (0,2% a 0,36%) y más frecuentes las formas subclínicas (alrededor del 2%). Para diagnosticar estas últimas se precisa un alto índice de sospecha. Los requerimientos de yodo, sustrato esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas, varían según la población y el momento del embarazo. Las alteraciones tiroideas son cinco a diez veces más frecuentes en las parejas con infertilidad, por lo cual se las debe estudiar desde este punto de vista con miras a dilucidar las causas de la misma. La autoinmunidad se ha relacionado con complicaciones materno-perinatales como aborto, parto prematuro y tiroiditis posparto; los estudios han mostrado que la levotiroxina disminuye su incidencia. En esta revisión se incluyen los siguientes aspectos: fisiología tiroidea durante el embarazo, función tiroidea y fertilidad, yodo y embarazo, anticuerpos antitiroideos y embarazo, pruebas de función tiroidea durante el embarazo y tamización para trastornos tiroideos en las mujeres gestantes.

PALABRAS CLAVE

Autoinmunidad; Embarazo; Hipotiroidismo; Hipertiroidismo; Tirotropina; Yodo

1 Estudiante, Grupo de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

2 Docente, Sección de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Hospital San Vicente Fundación, Departamento de Medicina Interna, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Nathalia Córdoba Ramírez; natika1@hotmail.com

Recibido: marzo 03 de 2012

Aceptado: septiembre 05 de 2012

SUMMARY

Physiological changes in thyroid function during pregnancy: an approach to the interpretation of thyroid tests

A proper understanding of thyroid physiology and its changes through pregnancy is critical to suspect diseases affecting the functioning of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, and to make a proper interpretation of the tests that measure its function. Alterations in thyroid function tests are common during pregnancy, and it may be difficult to distinguish them from those due to disease. Clinical hypothyroidism and hyperthyroidism are rare during pregnancy (0.2% to 0.36%), but subclinical forms are more frequent (around 2%). Iodine is essential as substrate for thyroid hormone synthesis, and the requirements vary according to the population and the moment of pregnancy. Infertile couples have five to ten times more thyroid disorders; for that reason they should be studied as to thyroid function when searching for the cause of the infertility. Autoimmunity has been associated with maternal and perinatal complications such as abortion, preterm delivery and postpartum thyroiditis; some studies have shown that their incidence decreases with levothyroxine. This review includes the following aspects: thyroid physiology during pregnancy, thyroid function and fertility, iodine and pregnancy, anti-thyroid antibodies and pregnancy, thyroid function tests during pregnancy, and screening for thyroid disorders in pregnant women.

KEY WORDS

Autoimmunity; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Iodine; Pregnancy; Thyrotropin

INTRODUCCIÓN

Los trastornos tiroideos son comunes en mujeres jóvenes en edad reproductiva (1); su frecuencia puede ser alrededor del 10% de acuerdo con diferentes series; el hipotiroidismo subclínico se produce aproximadamente en 2,5% de las gestantes, y el hipertiroidismo subclínico en 1,7%, mientras que las formas clínicas se consideran infrecuentes, con una incidencia aproximada de 0,2% a 0,36%, aunque en un

estudio se informó una incidencia de hipotiroidismo franco hasta del 2% (2); sin embargo, a menudo se pasan por alto estas alteraciones pues los cambios metabólicos propios del embarazo enmascaran los síntomas (3).

Desde hace dos décadas ha adquirido importancia el estudio de los cambios fisiológicos de la glándula tiroidea en el embarazo, y se han presentado muchas discusiones en cuanto a su manejo; actualmente no existe consenso sobre la necesidad de tamización universal a las mujeres gestantes (4-7), aunque algunos expertos aconsejan la medición de la TSH sérica en mujeres embarazadas con factores de riesgo específicos para enfermedad tiroidea como los siguientes: historia familiar de dicha enfermedad, disfunción tiroidea conocida, síntomas o hallazgos físicos sugestivos de hipotiroidismo, anormalidad a la exploración de la glándula tiroidea, diabetes mellitus tipo 1 o historia personal de enfermedad autoinmune y antecedente de pérdidas fetales tempranas.

En la actualidad crece la importancia de hacer una vigilancia cercana con una restitución adecuada de la hormona tiroidea en casos de deficiencia, tratando de evitar complicaciones maternas y fetales (8-11). El buen funcionamiento del eje tiroideo es indispensable para el desarrollo normal del sistema nervioso fetal, sobre todo en el primer trimestre del embarazo, en el cual la concentración de hormonas tiroideas fetales depende directamente del aporte hormonal de la madre a través de la placenta (4,11-17). Varios estudios han mostrado que las mujeres embarazadas con hipotiroidismo manifiesto presentan un mayor riesgo de preeclampsia, desprendimiento de placenta y hemorragia posparto, mientras que existe controversia acerca de si el hipotiroidismo subclínico lleva a un aumento del riesgo de abortos y partos prematuros (4,12). Los cambios endocrinos y las demandas metabólicas durante el embarazo resultan en alteraciones de los parámetros bioquímicos de la función tiroidea entre las que se incluyen: aumento en el nivel de globulina transportadora de tiroxina (TBG, *thyroxine binding globulin*), leve disminución de las hormonas tiroideas libres, en especial cuando se asocia a bajo nivel de yodo; tendencia al aumento del nivel sérico de la hormona estimulante del tiroides (TSH, *thyroid stimulant hormone*), estimulación transitoria de la glándula tiroidea de la madre asociada

a un nivel alto de hormona gonadotrófica coriónica humana (hCG), lo que resulta en disminución de la TSH y elevación moderada de los niveles libres de las hormonas tiroideas en especial durante el primer trimestre (18,19).

FISIOLOGÍA TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN

Es de vital importancia comprender la fisiología tiroidea durante el embarazo, pues los errores en su entendimiento pueden acarrear consecuencias nefastas para la salud materna y fetal. Durante el embarazo ocurren variaciones fisiológicas que modifican la función tiroidea, pero no son constantes a lo largo del embarazo y difieren en cada trimestre (11).

Las hormonas tiroideas son transportadas en el suero por tres proteínas mediante uniones no covalentes: albúmina, transtirretina, antes llamada prealbúmina, y globulina transportadora de hormona tiroidea (GTHT). Esta última es la menos abundante, pero transporta la mayor cantidad de hormona, aproximadamente dos terceras partes, por su gran afinidad (3). El aumento de los estrógenos, propio del embarazo, duplica la GTHT debido a mayor producción hepática y menor degradación (11), por lo cual disminuye transitoriamente el nivel sanguíneo de T4 libre (T4L); a esto se le suman el aumento en el paso y la degradación en la placenta (20); este hecho contrasta con el incremento en los niveles de las hormonas totales, más la T4 que la T3, por la mayor afinidad de la GTHT. Además, durante el embarazo, las afinidades respectivas de las tres proteínas de unión a sus ligandos hormonales no se modifican de manera significativa, y los niveles circulantes de albúmina y transtirretina se mantienen estables, con solo una ligera tendencia a disminuir hacia el final de la gestación, principalmente como resultado de la hemodilución por mayor volumen vascular (21). Otro cambio importante que contribuye a esta disminución del T4L es el aumento de la filtración glomerular de yodo, por el que se excreta en mayores cantidades; por lo tanto, los requerimientos aumentan pasando de 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ a 250 $\mu\text{g}/\text{día}$ (Organización Mundial de la Salud). Estos niveles se pueden corroborar mediante la medición de la yoduria que debe estar entre 150-249 $\mu\text{g}/\text{L}$. La hCG tiene una acción estimulante sobre la glándula tiroidea, aumentando la producción de hormonas al doble en comparación con una mujer

que no esté embarazada (20); este aumento tiene su pico a las 12 semanas de gestación. La explicación de esta acción tiroestimulante es la homología ente la hCG y la TSH, pues ambas son glucoproteínas que comparten la misma subunidad α y tienen subunidad β con alta homología, además de que sus respectivos receptores presentan similitudes (11,20,22,23). Estos receptores de membrana acoplados a la proteína G, comparten el 45% de los dominios extracelulares donde existen los sitios de unión a las hormonas y el 70% de los dominios transmembrana (24,25). Esta acción estimulante de la hCG sobre la glándula puede ser vista como un mecanismo de protección que permite conservar el metabolismo tiroideo cuando las demandas hormonales aumentan y el feto es incapaz de producir T3 y T4 (26).

Existe controversia acerca de los cambios que sufre la TSH, principal estimulante tiroideo, durante la gestación (21,23). Lo más concordante en la literatura consiste en que inicialmente hay un pequeño ascenso de la TSH, debido a la disminución transitoria del nivel de T4 libre por acción de la GTHT, seguido por un descenso marcado hacia el fin del primer trimestre, incluso entre 13% y 15% de las embarazadas pueden tener un nivel indetectable; luego la TSH asciende progresivamente durante la segunda mitad del embarazo (3,20,26). Por lo tanto, el nivel de TSH es menor en el primer trimestre y (26) y mayor en el segundo y tercero (20,27). Existe otro tiroestimulante durante el embarazo, la tirotrofina coriónica humana (HCT) una glucoproteína que tiene similitud fisicoquímica e inmunológica con la TSH, aunque difiere con respecto a su potencia; además de aumentar la secreción de hormona tiroidea, también contribuye a la incorporación de fosfato inorgánico en la tiroides (20).

La tiroglobulina (Tg), proteína yodada precursora de las hormonas tiroideas T3 y T4, también se ve afectada durante el embarazo. A pesar de carecer de actividad específica, es útil para determinar qué tan activa es la glándula o si ha habido lesión. Con frecuencia esta glucoproteína aumenta durante el embarazo, como resultado de la mayor actividad tiroidea durante este período. Este aumento de la Tg comienza desde el primer trimestre, pero es más notorio al final de la gestación (28-30). Estas concentraciones séricas mayores de Tg también están vinculadas con el aumento del volumen tiroideo, por lo cual se ha propuesto que la Tg podría ser

un buen marcador de actividad bociógena asociada a la deficiencia de yodo (20).

FUNCION TIROIDEA Y FERTILIDAD

En 10% a 15% de las parejas ocurre infertilidad definida como la ausencia de embarazo después de un año de relaciones sexuales sin protección (31). Las causas de infertilidad en parejas jóvenes se pueden subdividir en cuatro categorías (32-34): infertilidad masculina (30%), infertilidad femenina (35%), infertilidad mixta (20%) e infertilidad idiopática o inexplicada (15%). La enfermedad tiroidea autoinmune es cinco a 10 veces más común en mujeres que en hombres, y se presenta hasta en 15% de las mujeres en edad fértil. El riesgo de infertilidad aumenta dos veces en mujeres con esta condición (26), pero en hombres no existe una relación clara. Los médicos conocen bien la relación que el hipotiroidismo y el hipertiroidismo tienen con los trastornos menstruales y la infertilidad en mujeres premenopáusicas (35).

La tirotoxicosis que ocurre en mujeres prepúberes puede retrasar el inicio de la menarquia, y en mujeres de mayor edad se pueden afectar la liberación de hormonas gonadotrópicas por parte de la adenohipófisis y la producción de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo cual lleva a una alteración en el metabolismo de los esteroides sexuales o en su actividad biológica (36). Es claro que tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden afectar la función reproductiva y la libido (especialmente el hipotiroidismo); por lo tanto, actualmente sería recomendable hacerle pruebas tiroideas a toda mujer con alteraciones ovulatorias o incapacidad para quedar en embarazo. Merece especial mención la relación que diversos estudios han mostrado entre anticuerpos antitiroideos tales como el antiperoxidasa (anti-TPO) y la infertilidad; estos anticuerpos también están presentes en mujeres con endometriosis. La relación de la autoinmunidad con la infertilidad es asunto de debate en la actualidad (37-43).

YODO Y EMBARAZO

El yodo es un elemento imprescindible para la síntesis de hormonas tiroideas, pero su disponibilidad es limitada en algunas zonas geográficas (Australia, Europa

y algunos países de África) (26). En más de un tercio de la población mundial la ingesta de yodo es claramente inferior a la del resto del mundo; en Colombia no existen estudios en que se haya medido la concentración de yodo en la población. Es bien conocida la relación causal entre un déficit de yodo y el daño sobre el sistema nervioso central del feto (44,45).

La placenta es impermeable a la tiotropina (TSH), parcialmente permeable a la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4) y permeable al yodo y a la hormona liberadora de tiotropina (TRH) (46). La carencia de yodo produce una concentración baja de T4 materna que el embrión no puede compensar. La tiroides fetal comienza a producir hormona T4 a partir de la duodécima semana, en cuyo momento la concentración es de aproximadamente 2 $\mu\text{g}/\text{dL}$; conforme avanza la gestación, el nivel asciende progresivamente hasta 10 mg/dL cerca del momento del parto (20). La deficiencia de hormonas tiroideas maternas y fetales puede llevar a trastornos del neurodesarrollo (47,48).

Los requerimientos de yodo se elevan durante el embarazo porque aumentan la excreción de yodo urinario y la síntesis y metabolismo de las hormonas tiroideas así como su transferencia hacia la placenta (49-51). La reserva corporal total de yodo varía entre 15 y 50 mg, dos tercios de los cuales se encuentran como parte de la glándula tiroides. En regiones con consumo inadecuado, la deficiencia de yodo en mujeres embarazadas lleva a disminución de la síntesis de hormonas tiroideas con un correspondiente aumento del nivel sérico de TSH. La reserva de yodo disminuye en un 40% durante el embarazo, incluso en zonas con ingesta adecuada, lo que aumenta de forma compensadora la función de la glándula estimulando su crecimiento e incluso mostrando un discreto bocio. En un estudio de Moleti y colaboradores (52), se comparó el beneficio del suplemento con sal yodada a largo plazo (dos años antes del embarazo) y a corto plazo (en el momento de la confirmación del embarazo). La incidencia de falla tiroidea transitoria fue seis veces más alta en el grupo que recibió el suplemento durante el tiempo más corto (36,8% frente a 6,4%) y los resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$); la excreción urinaria de yodo en el grupo que recibió el suplemento a corto plazo fue de 63 $\mu\text{g}/\text{L}$ en comparación con la

del grupo que lo recibió por dos años cuya excreción fue de 115 $\mu\text{g/L}$, aunque ambos grupos estuvieron por debajo de lo recomendado por la OMS para mujeres embarazadas: 150 a 250 $\mu\text{g/L}$; el estudio concluyó además que la suplementación solamente con yodo no es suficiente, por lo que se hace necesaria una restitución con hormona tiroidea en mujeres con hipotiroidismo. Las recomendaciones actuales sobre la ingesta de yodo son: 150 $\mu\text{g/día}$ para mujeres en edad reproductiva, incrementar a 250 $\mu\text{g/día}$ en mujeres embarazadas, sin exceder los 500 $\mu\text{g/día}$ (53-55).

La restitución excesiva de yodo puede producir hipertiroidismo o tirotoxicosis en sujetos con deficiencia previa de este micronutriente, especialmente en pacientes con bocio multinodular (efecto Jod-Basedow) (26,56). El espectro de trastornos tiroideos secundarios a la deficiencia de yodo es variable; la deficiencia grave en el binomio madre-feto puede cursar con pérdida del embarazo, retardo mental irreversible, disfunción neurológica y retardo del crecimiento; la deficiencia leve resulta en dificultades para el aprendizaje, bajo crecimiento y bocio difuso en niños de edad escolar. Las consecuencias de la deficiencia leve de yodo son inciertas, pero se cree que ocurren una merma en la producción de hormona tiroidea y leve crecimiento de la glándula (57).

ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS Y EMBARAZO

La enfermedad tiroidea autoinmune ocurre en 5% a 20% de las mujeres gestantes (tabla 1) y se asocia con trastornos menstruales, infertilidad (10% a 31% de las mujeres con anticuerpos positivos) e incremento en la morbilidad durante el embarazo. Asimismo, es un factor de riesgo importante para aborto (50% de las mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos tienen historia de aborto) y parto pretérmino (26,58-61).

En un estudio hecho en 2009 por Männistö y colaboradores (62) en el Norte de Finlandia en el que se incluyeron 9.479 recién nacidos se halló relación entre los anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg) durante el primer trimestre del embarazo con muerte perinatal ($p = 0,05$). En un reciente metaanálisis efectuado por Thangaratnam y colaboradores se reunieron 36 estudios (cohorte y casos-control); en 31 de ellos (12.126 mujeres) se buscaba la relación entre anticuerpos positivos y aborto, y en los otros cinco (12.556 mujeres) se

indagaba por la relación con parto pretérmino. De los 31 estudios que evaluaban para aborto, 28 mostraron asociación positiva entre este desenlace y los anticuerpos tiroideos. El metaanálisis de los estudios de cohorte mostró que el riesgo de aborto se triplica cuando hay anticuerpos tiroideos positivos (OR: 3,90; IC 95%: 2,48-6,12; $p < 0,001$). Para los estudios de casos y controles el OR para parto pretérmino fue de 1,80 (1,25-2,60; $p = 0,002$). Se halló que el riesgo de parto pretérmino es dos veces mayor en mujeres con anticuerpos tiroideos positivos (OR: 2,07; IC95%: 1,17-3,68; $p = 0,01$). Dos estudios evaluaron el efecto del tratamiento con levotiroxina en pacientes sin antecedentes de enfermedad tiroidea en relación con aborto; ambos mostraron una importante reducción del riesgo (52%) con un RR de 0,48, (0,25-0,92; $p = 0,03$), y un estudio halló disminución en las tasas de nacimiento pretérmino con el tratamiento de levotiroxina en 69% (RR: 0,31; IC95%: 0,11-0,90) (63).

Por último, como se recalcará más adelante, existe relación entre los anticuerpos antitiroideos (anti-TPO específicamente) y la tiroiditis posparto, de la cual se reporta una incidencia de hasta 40% en pacientes con hipotiroidismo primario autoinmune de base (59,64,65).

PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

El diagnóstico de disfunción tiroidea materna durante el embarazo es de gran importancia para el resultado del binomio madre-hijo (81) y aún más significativo es hacer el diagnóstico de manera temprana, y ojalá según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Endocrinología (82), haciendo estas pruebas en la mayor cantidad posible de mujeres gestantes. Sin embargo, hay que tener en cuenta las restricciones que pueden existir debido a las diferentes concepciones de salud de los distintos países; además, es importante brindar información a los médicos sobre las modificaciones de la función tiroidea durante el embarazo, puesto que es común que las desconozcan.

Los cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo pueden dificultar la interpretación de estas pruebas. El aumento de la GTHT lleva a elevación de la T3 y la T4 totales, por cuya razón las mediciones de estas pueden ser de utilidad limitada. La medición de T4 total se hace con métodos más reproducibles y se debe interpretar a la luz de un rango diferente en el embarazo (se acepta un valor de 1,5 veces el

informado por el laboratorio) (83). La medición de las hormonas libres es un método que busca reflejar el estado de la función tiroidea durante el embarazo, pero tiene como principal limitación el no contar con valores de referencia específicos poblacionales para los diferentes trimestres. La medición de la T3 libre rara vez es necesaria, por lo que la T4 libre y la TSH son las pruebas que se usan comúnmente para el diagnóstico de los trastornos tiroideos durante

el embarazo (1). Aunque desde hace varios años se conocen los cambios tiroideos en el embarazo, en la actualidad no existen valores de referencia para las pruebas de laboratorio de la función tiroidea, aunque diferentes estudios han tratado de fijar un rango, que cambia según el momento del embarazo, la población estudiada, el laboratorio y el método usado. Además, los valores de TSH varían según el trimestre de la gestación: son menores al comienzo que al final de esta.

Tabla 1. Prevalencia de autoinmunidad durante el embarazo

Tipo de estudio	País	Población	Edad gestacional	Prevalencia de AC tiroideos %	Autor/año
P	Italia	100	12 semanas	13 (TPO y/o TG)	D'Armiento 1980 (66)
P	Suecia	460	Primer trimestre	9,6 (TPO)	Jansson 1984 (67)
P	Reino Unido	901	Primera consulta prenatal	13 (TPO y/o TG)	Fung 1988 (68)
P	Estados Unidos	1.034	2 días posparto	7 (TPO y/o TG)	Hayslip 1988 (69)
P	Estados Unidos	552	<13 semanas	19,6 (TPO y/o TG)	Stagnaro-Green 1990 (39)
P	Bélgica	2.565	Primera consulta prenatal	6,2-6,5 (TPO y/o TG)	Glioner 1991-94 (70)
P	Estados Unidos	2.000	15-18 semanas	11 (TPO)	Klein 1994 (71)
P	Canadá	1.376	Cualquier momento	8,2 (TPO)	Walfish 1992 (72)
R	Países Bajos	293	32 semanas	9 (TPO)	Pop 1999 (48)
P	Japón	1.179	6-14 semanas	10,6 (TPO)	Iijima 1997 (38)
R	Estados Unidos	124	17 semanas	14 (TPO) 10 (TG)	Haddow 1999 (73) Mitchell 2003 (74)
P	Dinamarca	1.284	11 semanas	9,1 (TPO)	Norh 2000 (75)
R	Estados Unidos	9.194	15-18 semanas	9 (TPO y/o TG)	Allan 2000 (76)
P	Reino Unido	1.248	16 semanas	11,6 (TPO)	Premawardhana 2000 (77)
P	Turquía	876	12 y/o 32-36 semanas	12,3 (TPO y/o TG)	Bagis 2001 (78)
P	Brasil	534	5-12 semanas	5 (TPO)	Siero Netto 2004 (79)
P	Italia	984	5-25 semanas	11,7 (TPO)	Negro 2006 (80)
R	Estados Unidos	16.842	< 20 semanas	5,3 (TPO)	Casey 2007 (9)

Tipo de estudio: prospectivo (P), retrospectivo (R). Anticuerpos (AC). Anticuerpos antitiroperoxidasa (TPO), anticuerpos antitiroglobulina (TG). Modificado de: Glioner D. Thyroidal and immune adaptation to pregnancy focus on maternal hypo and hyperthyroidism, session II. The thyroid and reproduction. Merck European Thyroid Symposium, Riga. 2008: 45-58.

PRUEBAS EN HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo ocurre en 0,2% de las mujeres embarazadas y el diagnóstico se hace usualmente mediante las mediciones de TSH y T4 libre (84). Las

pacientes con enfermedad de Graves comúnmente tienen anticuerpos positivos para inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI); así, las mujeres con resultados positivos tienen mayor riesgo de tiroiditis posparto y de complicaciones ginecoobstétricas.

Además, en pacientes con TSH suprimida y T4 normal es necesario medir la T3 libre la cual, si está alta, es diagnóstica de T3 toxicosis. Se debe tener en cuenta que durante el embarazo el nivel de TSH se

encuentra inicialmente disminuido, lo cual puede llevar a un diagnóstico erróneo de hipertiroidismo; la TSH presenta un descenso hacia la mitad y el final del primer trimestre (20) (tabla 2).

Tabla 2. Intervalos de referencia para TSH por trimestres en el embarazo

Lab/Tiemp	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Primer año PP
TSH	0,24-2,99 mIU/L	0,46-2,95 mIU/L	0,43-2,78 mIU/L	0,28-2,94 mIU/L
T4L	0,26-1,92 ng/dL	0,591,56 ng/dL	0,65-1,25 ng/dL	0,77-2,26 ng/dL

Laboratorio (Lab), Hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroxina libre (T4L), posparto (PP).
Tomada de la referencia 84

PRUEBAS EN HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo, según diferentes series, se ha reportado hasta en 2,5% de las mujeres gestantes; su diagnóstico suele hacerse con las mediciones de TSH y T4 libre. En pacientes con hipotiroidismo primario el nivel de TSH está elevado y el de T4L está por debajo del límite inferior. En el hipotiroidismo secundario o central la TSH se encuentra normal o inadecuadamente alta para una T4 libre por debajo del límite inferior; en el hipotiroidismo subclínico la T4 libre es normal con una TSH que es mayor que el límite superior normal de referencia.

Se debe hacer el seguimiento con mediciones de TSH y T4 libre en el momento de confirmar el embarazo y como mínimo una medición por trimestre para un seguimiento adecuado y un ajuste óptimo de la dosis de levotiroxina. Los valores de TSH que se buscan son para el primer trimestre <2,5 mIU/L y para el segundo y tercero <3 mIU/L. Para lograrlos generalmente es necesario aumentar la dosis de levotiroxina durante el embarazo en 30% a 50%, aunque en la realidad los ajustes se deben individualizar (84).

En mujeres gestantes con diagnóstico de hipotiroidismo se deben medir los anticuerpos anti-TPO y anti-Tg para determinar si la causa es la tiroiditis de Hashimoto; además, como se mencionó anteriormente, es importante determinar la presencia de estos anticuerpos dado que representan un marcador de eventos cruciales como abortos y tiroiditis posparto. También se recomienda hacer un cuadro hemático completo, pruebas de función hepática, mediciones de hierro, ácido fólico y vitamina B12, pues se ha

observado anemia en 30% a 40% de las pacientes por la disminución de la eritropoyesis. Actualmente se recomienda hacer trimestralmente normogramas de TSH dada la variedad que se presenta (85).

Por último, nuevos métodos para la medición de hormonas tiroideas tales como la espectrometría de masas en tándem han mostrado mayor seguridad, precisión, rapidez y facilidad a la hora de hacer los cálculos respectivos, aunque actualmente la mayoría de los laboratorios usan técnicas de inmunoensayo (84,86,87). En una revisión reciente hecha por Soldin (84) se reunió información acerca de los intervalos de TSH obtenidos por inmunoensayo, usados por artículos publicados en la literatura; se concluyeron los siguientes rangos de referencia para las pruebas de función tiroidea en el embarazo en un grupo de población con ingesta adecuada de yodo y sin anticuerpos tiroideos positivos (tabla 2).

TAMIZACIÓN DE TRASTORNOS TIROIDEOS EN EL EMBARAZO

Las alteraciones tiroideas cumplen parcialmente los criterios anteriores. En la actualidad hay controversia sobre las pruebas de tamización para trastornos tiroideos en la población femenina en edad reproductiva: en la literatura existen posturas tanto a favor como en contra de hacer dichas pruebas; por ejemplo, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología no recomienda la evaluación de rutina a mujeres con síntomas o historia de trastornos tiroideos (85), mientras que la Asociación Americana de Endocrinología (8) recomienda la tamización en las siguientes situaciones denominadas de alto riesgo:

signos y síntomas de hipofunción o hiperfunción tiroidea, masa tiroidea, historia de alteración tiroidea, antecedente de irradiación de cabeza o cuello, diabetes tipo 1 u otro trastorno autoinmune, historia familiar de enfermedad tiroidea, infertilidad, historia de abortos previos o parto pretérmino, anticuerpos antitiroideos positivos, anemia o hiponatremia inexplicadas y aumento en el nivel de colesterol.

Si bien lo anterior disminuiría la población a la cual efectuar estas pruebas, el estudio realizado por Vaidya (88,89) mostró que siguiendo estas indicaciones alrededor del 30% de las mujeres hipotiroideas quedarían sin diagnóstico. Diferentes organizaciones han presentado sus posturas frente a la tamización de los trastornos tiroideos discutiendo a cuáles mujeres realizarlas y en qué momento: tamización universal o a grupos de alto riesgo (90-92).

Las pruebas de tamización son la medición de los niveles séricos de T4L y TSH ya que demuestran buenas sensibilidad y especificidad, aunque en este punto son muchas las preguntas sin responder, por ejemplo: ¿cuándo hacer la medición de anticuerpos antitiroideos? o ¿cuándo decidir iniciar el tratamiento con levotiroxina en pacientes con TSH dentro del rango normal y positividad para anticuerpos antitiroideos?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010 Jun;37(2):173-93.
2. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Sep;36(3):595-615, v.
3. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006 Mar;35(1):117-36, vii.
4. Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2006 Jun;61(6):415-20; quiz 423.
5. Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME. Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):702-7.
6. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Apr;60(4):410-2.
7. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):267.e1-7.
8. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinioer D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8 Suppl):S1-47.
9. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007 May;109(5):1129-35.
10. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol.* 2005 Jan;4(1):31-41.
11. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull.* 2011 Jan;97:137-48.
12. Galofré Ferrater JC, Corrales Hernández JJ, Pérez Corral B, Cantón Blanco A, Alonso Pedrol N, Pérez Pérez A, et al. [Clinical guideline for the diagnosis and treatment of subclinical thyroid dysfunction in pregnancy. Working Group on Subclinical Thyroid Dysfunction of the Spanish Endocrinology Society]. *Endocrinol Nutr.* 2009 Feb;56(2):85-91.
13. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1768-77.
14. Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151 Suppl:U45-8.
15. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Metabolismo de las hormonas tiroideas y el yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta de yodo adecuada en la gestación. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(Supl. 1):7-17.
16. Morales García F, Martínez Brocca MA. Importancia de mantener una suficiente concentración sérica de T4 materna en el primer trimestre del embarazo. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(Supl 1):54-60.
17. Diane A, Martínez Serrano P, Pliego Pilo G del. Importancia del yodo en la gestación. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49(8):441-53.

18. Vanderpump M. Epidemiology and iodine status; session II. The thyroid and reproduction. Merck European thyroid symposium Riga. 2008;39–45.
19. Gliouer D. Thyroid disease during pregnancy: Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1086–108.
20. Abalovich MS. Fisiología tiroidea y embarazo. Aspectos maternos, placentarios y fetales. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2003;40(1):23–31.
21. Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997 Jun;18(3):404–33.
22. Arteaga E. Función tiroidea y ciclo sexual femenino, fertilidad y embarazo. *Bol Esc de Medicina.* 2000;29:125–8.
23. Yamamoto T, Amino N, Tanizawa O, Doi K, Ichihara K, Azukizawa M, et al. Longitudinal study or serum thyroid hormones, chorionic gonadotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1979 May;10(5):459–68.
24. Braunstein GD, Hershman JM. Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976 Jun;42(6):1123–6.
25. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev.* 1992 Aug;13(3):596–611.
26. Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol.* 2010 Jan;30(8):774–83.
27. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid.* 2005 Jan;15(1):44–53.
28. Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem.* 1999 Dec;45(12):2250–8.
29. Nakamura S, Sakata S, Komaki T, Kojima N, Kamikubo K, Miyazaki S, et al. Serum thyroglobulin concentration in normal pregnancy. *Endocrinol Jpn.* 1984 Dec;31(6):675–9.
30. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Mar;40(1):3–15.
31. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril.* 1991 Aug;56(2):192–3.
32. Evers JLH. Female subfertility. *Lancet.* 2002 Jul 13;360(9327):151–9.
33. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod.* 1991 Jul;6(6):811–6.
34. Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. *Lancet.* 1994 Jun 18;343(8912):1539–44.
35. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril.* 2000 Dec;74(6):1063–70.
36. Krassas GE, Kaprara A. Thyroid function and fertility. In: Lazarus J, Pirags V, Butz S, editors. *The Thyroid and Reproduction: Merck European Thyroid Symposium.* Stuttgart; 2009. p. 71–6.
37. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999 May;71(5):843–8.
38. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1997 Sep;90(3):364–9.
39. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA.* 1990 Sep 19;264(11):1422–5.
40. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A, Peiró E, Burgos J, et al. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus.* 2007 Jan;16(9):736–40.
41. Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002 Nov;12(11):997–1001.
42. Viganó P, Lattuada D, Somigliana E, Abbiati A, Candiani M, Di Blasio AM. Variants of the CTLA4 gene that segregate with autoimmune diseases are not associated with endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2005 Oct;11(10):745–9.

43. Roszkowski PI, Sankowska M, Jalbrzykowska A, Radomski D, Dragowska K, Ploski R, et al. Susceptibility to ovarian endometriosis in Polish population is not associated with HLA-DRB1 alleles. *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):970–3.
44. Escobar del Rey F, Martín T, Turmo C, Mallol J, Obregón M, Morreale de Escobar G. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes. I. Deficiencia de yodo y efectos del Lipiodol®. *Endocrinología.* 1987;40(Suppl 2):61–73.
45. Tojo R, Graga J, Escobar del Rey F, Rodríguez A, Vázquez E, Esquete C. Estudio del bocio endémico en Galicia: repercusiones sobre el crecimiento y el desarrollo. *Endocrinología.* 1987;34(2):68–72.
46. Gonzalez M, Fernandez Fernandez M, Diez Hernandez A, Delgado Gomez M, Garcia Menéndez L, Diaz Cadorniga F. Bocio, función tiroidea y excreción de yodo en gestantes de la zona de El Bierzo. *Endocrinol Nutr.* 2002;49(9):289–92.
47. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal. In: Pombo Arias M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* Madrid; 1997. p. 125–52.
48. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Feb;50(2):149–55.
49. Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends Endocrinol Metab.* 2007 Nov;18(9):338–43.
50. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007 Dec;10(12A):1554–70.
51. Pérez-López FR. Iodine and thyroid hormones during pregnancy and postpartum. *Gynecol Endocrinol.* 2007 Jul;23(7):414–28.
52. Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F, Galletti M, Mandolfino M, et al. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2616–21.
53. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine nutrition in pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Dec;40(4):765–77.
54. Alvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, García-Esteban R, Rodríguez A, Soriano D, Guxens M, et al. Iodine sources and iodine levels in pregnant women from an area without known iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Jan;72(1):81–6.
55. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr.* 2007 Dec;10(12A):1606–11.
56. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Úsuga C. *Harrison, principios de medicina interna.* 17th ed. México: McGraw-Hill; 2009.
57. Utiger RD. Iodine nutrition--more is better. *N Engl J Med.* 2006 Jun 29;354(26):2819–21.
58. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol.* 2004 Jun;150(6):751–5.
59. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):167–81.
60. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol.* 1998 Jul;40(1):2–8.
61. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest.* 2007 Jan;30(1):3–8.
62. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A, Ruokonen A, Surcel H, et al. Antithyroperoxidase antibody and antithyroglobulin antibody positivity during the first trimester of pregnancy is a major risk for perinatal death. *Clinical Thyroidology.* 2009;21(8):3–5.
63. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011 Jan;342:d2616.

64. Franco Casique J, Gómez Vargas E. Tiroiditis postparto: actualización diagnóstica-terapéutica. *Rev Endocrinol Nutr.* 2005;13:88–93.
65. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuoli C, De Palo V, Chiappetta MC, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):465–9.
66. D'Armiento M, Salabé H, Vetrano G, Scucchia M, Pachi A. Decrease of thyroid antibodies during pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 1980;3(4):437–8.
67. Jansson R, Bernander S, Karlsson A, Levin K, Nilsson G. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984 Apr;58(4):681–7.
68. Fung HY, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R, et al. Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988 Jan 23;296(6617):241–4.
69. Hayslip CC, Fein HG, O'Donnell VM, Friedman DS, Klein TA, Smallridge RC. The value of serum antimicrosomal antibody testing in screening for symptomatic postpartum thyroid dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Jul;159(1):203–9.
70. Glinoeer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jul;79(1):197–204.
71. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991 Jul;35(1):41–6.
72. Walfish PG, Meyerson J, Provias JP, Vargas MT, Papsin FR. Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. *J Endocrinol Invest.* 1992 Apr;15(4):265–72.
73. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):549–55.
74. Mitchell ML, Klein RZ, Sargent JD, Meter RA, Haddow JE, Waisbren SE, et al. Iodine sufficiency and measurements of thyroid function in maternal hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 May;58(5):612–6.
75. Nøhr SB, Jørgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3191–8.
76. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000 Jan;7(3):127–30.
77. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):71–5.
78. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid.* 2001 Nov;11(11):1049–53.
79. Sieiro Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E, Mamede Da Costa S, Nazar L, Galvão D, et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2004 Nov;52(5):312–6.
80. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul;91(7):2587–91.
81. Feldt-Rasmussen U. Which thyroid function test should we be measuring during gestation? In: Lazarus J, Pirags V, Butz S, editors. *The Thyroid and Reproduction: Merk European Thyroid Symposium.* Stuttgart; 2009. p. 77–83.
82. The Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists, Asia & Oceania Thyroid Association, American Thyroid Association, European Thyroid Association, Latin American Thyroid Association. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Thyroid.* 2007 Nov;17(11):1159–67.
83. Leung A, Pearce E. Thyroid Disease in Pregnancy. *U.S. Endocrinology.* 2008;4(1):100–3.
84. Soldin OP. Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: trimester-specific reference intervals. *Ther Drug Monit.* 2006 Feb;28(1):8–11.

85. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002 Aug;100(2):387–96.
86. Soldin SJ, Soukhova N, Janicic N, Jonklaas J, Soldin OP. The measurement of free thyroxine by isotope dilution tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2. 2005 Aug;358(1-2):113–8.
87. Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid.* 2007 Apr;17(4):303–11.
88. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):203–7.
89. Vaidya B. Universal screening for thyroid Dysfunction in Pregnancy? In: Lazarus J, Pirags V, Butz S, editors. *The Thyroid and Reproduction: Merk European Thyroid Symposium.* Stuttgart; 2009. p. 153–9.
90. Faingold MC, Glatstein L, Lapertosa S de. Diabetes y embarazo. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2007;44(3):166–73.
91. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 32, November 2001 (replaces Technical Bulletin Number 181, June 1993, and Committee Opinion Number 241, September 2000). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001 Nov;98(5 Pt 1): 879–88.
92. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *Journal of Clinical Pathology.* 2005 May;58(5):449–52.

