

## HIPOTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Hypothyroidism During Pregnancy: Literature Review

Valeria Lucía Alvarado Rodríguez<sup>1</sup> José Daniel Fonseca Figueroa<sup>2</sup> Verónica Morales Vindas<sup>3</sup>

1,2 y 3 Estudiante de Licenciatura en Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Contacto: [lucialv520@gmail.com](mailto:lucialv520@gmail.com) [daniel.fon.fig.97@gmail.com](mailto:daniel.fon.fig.97@gmail.com) [vero14795@gmail.com](mailto:vero14795@gmail.com)

## RESUMEN

Las enfermedades tiroideas están entre los trastornos endocrinos más frecuentemente reportados durante el embarazo, en parte debido a los cambios fisiológicos que ocurren principalmente en el primer trimestre. En pacientes embarazadas, el hipotiroidismo clínico tiene una prevalencia de 0.3-1.9%, mientras que el hipotiroidismo subclínico de 1.5-5%. Estos porcentajes dependen de diferentes variables como la ingesta de yodo. Se ha visto que el hipotiroidismo generalmente representa un riesgo para la unidad materno-fetal, por lo que se debe tener en cuenta el rango de referencia trimestral de TSH según la población para realizar un diagnóstico apropiado. El tratamiento consiste en levotiroxina oral, según las metas establecidas. Además, la captación de aquellas pacientes que presenten factores de riesgo, así como aquellas con diagnóstico previo de hipotiroidismo permite darles el seguimiento adecuado. Por lo anterior, es necesario que los diferentes servicios cuenten con bases de datos a nivel regional o nacional para establecer rangos de referencia trimestrales específicos para la población.

#### Cómo citar:

Alvarado Rodríguez, V., Fonseca Figueroa, J., & Morales Vindas, V. (2021). HIPOTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO. *Revista Ciencia Y Salud*, 5(2), Pág.4-14.

**Palabras Clave:** hipotiroidismo, embarazo, tamizaje, levotiroxina.

Recibido: 13/feb/2021

Aceptado: 18/mrz/2021

Publicado: 16/abr/2021



## ABSTRACT

Thyroid diseases are among the endocrine disorders most frequently reported during pregnancy, in part due to the physiologic changes that occur mainly in the first trimester. In pregnant patients, clinical hypothyroidism has a prevalence of 0.3-1.9%, while subclinical hypothyroidism has a prevalence of 1.5-5%. These percentages depend on different variables such as iodine intake. Hypothyroidism generally represents a risk for the maternal-fetal unit, hence the need for population-based, trimester-specific TSH reference ranges to make an appropriate diagnosis. Treatment consists of oral levothyroxine, aiming for established goals. Furthermore, early detection of patients with risk factors, as well as those with a previous diagnosis of hypothyroidism allows for adequate follow up. Therefore, databases at a regional or national level are required to establish population-based, trimester-specific TSH reference ranges.

**Keywords:** hypothyroidism, pregnancy, screening, levothyroxine

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tiroideas están entre los trastornos endocrinos más frecuentemente reportados durante el embarazo, únicamente después de la diabetes. (1) De estas, el hipotiroidismo es la patología más frecuente e incluye al hipotiroidismo clínico (HC), cuya prevalencia es de 0.3-1.9% de las pacientes embarazadas, y al hipotiroidismo subclínico (HSC), con una prevalencia de 1.5-5% de los embarazos. (2) Sin embargo, estos porcentajes varían según el corte de hormona estimulante de la tiroides (TSH) utilizado para el diagnóstico, edad, región geográfica, ingesta de yodo y etnia materna. (3-5) Particularmente, la deficiencia de yodo tiene una mayor influencia sobre la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en comparación con la de hipotiroidismo clínico. (5)

El embarazo es un estado que conduce a un aumento de los requerimientos de la glándula tiroides, lo que explica la aparición de la patología tiroidea durante el periodo gestacional en pacientes con factores predisponentes. Las tiroidopatías representan un riesgo tanto para la mujer embarazada como para el feto. (6) El hipotiroidismo se ha relacionado con defectos en el desarrollo neurológico fetal y complicaciones obstétricas. (1)

Dentro del escenario clínico, el hipotiroidismo subclínico normalmente cursa asintomático. (1) Por su parte, el hipotiroidismo clínico puede presentar síntomas inespecíficos como debilidad, letargia, intolerancia al frío, edema, estreñimiento y aumento de peso no atribuible a la gestación. (2,7-8) Esto conlleva a que el diagnóstico y tratamiento de esta patología represente un reto para el clínico. Por lo anterior, el objetivo de esta revisión es presentar la información más actualizada sobre los cambios fisiológicos en la función tiroidea, complicaciones asociadas, además del tamizaje, diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo durante el embarazo.

## Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica incluyendo ensayos clínicos, metaanálisis, guías clínicas y artículos de revisión en las bases de datos MEDLINE, Embase, Google Académico, LILACS, SciELO y MEDES. Se utilizó la combinación de los descriptores “hipotiroidismo” y “embarazo” para la misma. Se seleccionaron artículos tanto en inglés como en español, publicados entre el 1 de enero del 2015 y el 20 de agosto del 2020. Dicha búsqueda se enfocó en los artículos con mayor relevancia, escogiéndose según título y posteriormente realizando una revisión por resumen con el fin de eliminar aquellos que no estuvieran dentro de la competencia de este trabajo. Asimismo, se revisaron las fuentes incluidas dentro de los artículos seleccionados en caso de que fuera necesario complementar información.

## Discusión

### 1. Fisiología de la tiroides materna

Durante el embarazo existen cambios fisiológicos que repercuten en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, tales como:

- 1) Los estrógenos placentarios estimulan la producción de globulina transportadora de tiroxina (TBG) a nivel hepático, disminuyendo los niveles de hormonas tiroideas libres. Esto es sensado a nivel central y estimula una mayor producción de hormonas tiroideas produciendo un aumento neto de la tiroxina (T4) total hasta alcanzar el equilibrio entre las semanas 12-14 de gestación. (1,9-10)
- 2) La gonadotropina coriónica humana (hCG) estimula los receptores de TSH de las células foliculares, aumentando la producción de hormonas tiroideas de forma directa. (1)
- 3) Concomitantemente la hCG suprime la producción de TSH de forma indirecta vía retrocontrol negativo por el aumento de hormonas tiroideas. Este efecto alcanza un pico al final del primer trimestre, posterior al cual los niveles de hCG disminuyen gradualmente y al mismo tiempo aumentan los niveles de TSH. (1,10)
- 4) La desyodinasas tipo 3 placentaria metaboliza la T4 circulante a triyodotironina (T3) reversa. (1,4,11)
- 5) El feto en desarrollo consume hormonas tiroideas maternas. (1)
- 6) El volumen plasmático aumenta por lo que se altera el volumen de distribución de las hormonas tiroideas. (1,11)
- 7) La excreción renal de yodo aumenta. (1,9-10)

Una glándula tiroides competente, capaz de incrementar los niveles de T4 y T3 un 40-50%, es necesaria para mantener un estado materno eutiroideo y garantizar suficiente aporte para un adecuado desarrollo fetal. (10,12-13)

### 2. Fisiología de la tiroides fetal

La tiroides inicia su desarrollo derivándose del endodermo en el día 24 de gestación, durante el periodo embrionario. Sin embargo, la tiroides fetal empieza a producir sus propias hormonas a partir de la semana 14, genera un aporte importante en la semana 28 y termina de madurar después del nacimiento. Esto significa

que un aporte materno adecuado durante la vida intrauterina es esencial para los procesos de maduración dependientes de hormonas tiroideas. (2,4)

En el sistema nervioso en formación, la desyodinasas tipo 2 convierte la T4 en T3. Esta, por medio de receptores nucleares, modifica la expresión de genes involucrados en procesos como: proliferación neuronal, mielinización, formación de sinapsis, diferenciación de la glía y migración celular. El impacto de las hormonas tiroideas maternas en el desarrollo psicomotor se ha logrado demostrar mediante la relación entre las áreas con deficiencia de yodo y las tasas de cretinismo. (1-2,14)

### 3. Hipotiroidismo clínico

#### 3.1. Definición

El diagnóstico del HC se hace mediante la medición de TSH y T4 libre (T4L). Sin embargo, el nivel de TSH es influenciado por los cambios fisiológicos propios del embarazo y por factores poblacionales como la etnia y el consumo de yodo. Asimismo, los inmunoensayos, frecuentemente utilizados para determinar los niveles T4L por su menor costo, se vuelven menos confiables debido al aumento de los niveles de TBG sérica. Es por esto que la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) recomienda que cada centro de salud determine el rango de referencia trimestral de su población. (9,12)

Por lo anterior, la ATA define el HC como la presencia de TSH elevado acompañado de T4L disminuido, según el rango de referencia trimestral específico para esa población. En caso de no contar con rangos específicos, se puede adoptar el de poblaciones similares o en su defecto se puede tomar como límite superior un TSH de 4.0 mUI/L. (9)

Al momento de redactar esta revisión no se encontraron publicaciones que definieran rangos de referencia específicos para la población costarricense, por lo que en la Tabla 1 se presentan rangos de TSH y T4L descritos en estudios que incluyeron población latinoamericana.

**Tabla 1.** Rangos de referencia de TSH y T4L descritos en estudios que incluyeron población latinoamericana. (9,15)

Investigador	País de origen de la investigación	Consumo de yodo de la población	Periodo gestacional	Rango TSH (mUI/L)	Rango T4L (ng/dL)
Fabbro et al.	Argentina	Suficiente	I Trimestre	0.11-3.50	0.93-1.62
			II Trimestre	0.41-5.30	0.88-1.60
			III Trimestre	0.25-5.20	0.82-1.48
Lambert-Messerlian et al.	Estados Unidos	Insuficiencia leve	I Trimestre	0.12-3.37	0.81-1.38
			II Trimestre	0.35-3.35	0.72-1.26
La'ulu et al.	Estados Unidos	Insuficiencia leve	10-13 SDG	0.02-2.69	0.89-1.45
			14-20 SDG	0.15-3.11	0.73-1.19

SDG: semanas de gestación

### 3.2.Efectos del hipotiroidismo clínico en la madre

Se han registrado múltiples complicaciones maternas en el contexto de hipotiroidismo clínico durante el embarazo. (9) Las principales son el parto prematuro (33%), la hipertensión gestacional (22%) y la preeclampsia (17%). (8) Otras complicaciones con menor frecuencia son aborto espontáneo, abortos recurrentes, anemia materna y desprendimiento placentario. (6,14,16) Se ha visto que el riesgo de pérdida gestacional aumenta proporcionalmente al grado de elevación de la TSH. (12-13) Asimismo, se han reportado complicaciones infrecuentes como polihidramnios, oligohidramnios, hiperémesis gravídica, diabetes mellitus gestacional, ruptura prematura de membranas e hipertensión crónica. (8)

Es esperable que las mujeres embarazadas con un adecuado control tengan un menor riesgo de estas complicaciones; mas no hay estudios que lo demuestren, debido a razones éticas. Sin embargo, las guías clínicas de la ATA y el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos sí recomiendan iniciar o ajustar el tratamiento con levotiroxina para evitar complicaciones obstétricas. (1,7-9)

### 3.3.Efectos del hipotiroidismo clínico en la descendencia

Existe suficiente evidencia del riesgo que representa el HC para el desarrollo neurocognitivo en los descendientes de pacientes embarazadas inadecuadamente tratadas. (1,9,12) Entre los efectos adversos descritos sobre parámetros del neurodesarrollo están: menor coeficiente intelectual (IQ), retraso en el desarrollo de lenguaje, retraso en el desarrollo de habilidades motoras e inatención. (4,9,12,17) Asimismo, se han descrito alteraciones morfológicas a nivel del hipocampo y cuerpo calloso. (1) Además de los efectos adversos relacionados al neurodesarrollo, se ha descrito la asociación de HC materno con malformaciones congénitas del sistema circulatorio, distrés respiratorio, muerte fetal y bajo peso al nacer. (6,16)

## 4.Hipotiroidismo subclínico

### 4.1.Definición

El HSC se define como la presencia de TSH elevado acompañado con un nivel de T4L normal, teniendo en cuenta los rangos de referencia trimestrales específicos para la población (7,9,11)

### 4.2.Rol del anti-TPO en el hipotiroidismo subclínico

Aunque alrededor de 30% de las pacientes con HSC tienen anticuerpos contra la tiroperoxidasa (anti-TPO) detectables, los estudios iniciales no tomaban en cuenta estos anticuerpos como una variable. No obstante, cada vez hay más evidencia de que estos se relacionan con mayor riesgo de eventos adversos. (3,12)

Sullivan menciona el estudio poblacional de Korevaar et al. en el que se encontró correlación entre una medición de TSH >4.0 mUI/L y el parto pretérmino en el cual, tras eliminar las pacientes anti-TPO (+) de la muestra, la correlación dejó de ser estadísticamente significativa. (9,12) Incluso en pacientes eutiroideas la presencia de anti-TPO está relacionada con mayores tasas de pérdida gestacional y parto pretérmino, como pudieron comprobar Negro et al. mediante ensayos controlados aleatorizados. (13) Aunado a esto, Korevaar et al. confirman en su metaanálisis que los anti-TPO tienen un efecto dosis dependiente tanto con el nivel de TSH como con el riesgo de parto pretérmino. (18)

La evidencia apunta a que los anti-TPO potencian los efectos negativos del HSC en el embarazo de forma significativa incluso en presencia de concentraciones bajas de TSH. Es por esto que la ATA recomienda un punto de corte de TSH diferente para iniciar tratamiento en pacientes con HSC anti-TPO (+) comparado con las pacientes con HSC que sean anti-TPO (-). (9)

#### **4.3.Efectos del hipotiroidismo subclínico en la madre**

Existe una mayor controversia en cuanto a los efectos adversos asociados al HSC en comparación con el HC, pero se cree que son menos severos. (16) La inconsistencia de los datos puede explicarse en parte por el uso de diferentes cortes de TSH para definir el diagnóstico y la omisión de los anti-TPO como variable. (6,12) Liu demostró mediante un metaanálisis una relación entre el HSC y el parto pretérmino. (17) Adicionalmente, hay reportes de pérdida fetal, hipertensión gestacional, preeclampsia, presentación pélvica fetal y desprendimiento de placenta. (1-3)

En un estudio de cohortes retrospectivo se evaluó a 435 mujeres con HSC y se observó que el 17% tenían anti-TPO (+), lo que se asoció con una mayor probabilidad de aborto ( $p=0.009$ ); sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa con el resto de las complicaciones obstétricas. (19)

#### **4.4.Efectos del hipotiroidismo subclínico en la descendencia**

Dentro de los eventos adversos se encuentran retraso del desarrollo intelectual y motor, riesgo aumentado de trastorno del espectro autista y muerte neonatal. (1,3,17) No obstante, existe evidencia de que el desempeño académico escolar de niños y adolescentes nacidos de madres que presentaron hipotiroidismo subclínico durante su embarazo no se ve comprometido. (3) Determinar de manera precisa el efecto del HSC sobre los parámetros del desarrollo se dificulta por la influencia de múltiples factores de confusión como la situación económica, el grado de educación de padres o cuidadores y el aspecto sociocultural. (17,20)

### **5.Tamizaje universal**

El hipotiroidismo cumple con varios criterios que lo harían elegible para tamizaje universal en pacientes embarazadas: puede presentarse de manera asintomática o con síntomas que imitan cambios propios del embarazo, tiene un examen diagnóstico bien definido, un tratamiento y es costo efectivo. Sin embargo, particularmente en pacientes con HSC, no hay un consenso acerca de los puntos de corte para el tratamiento e incluso se sigue cuestionando si el tratamiento ofrece algún beneficio. (11,21)

La ATA concluye que no hay suficiente evidencia para recomendar o descartar el tamizaje universal y su recomendación se enfoca en la búsqueda activa de casos en pacientes con factores de riesgo. (9) La efectividad de la búsqueda de dichos factores también ha sido cuestionada, porque resulta en un subregistro de al menos un tercio de las pacientes con HC. (22) Por lo anterior, varios autores recomiendan el tamizaje universal como una estrategia más adecuada. (17)

### **6.Evaluación preconcepcional**

Existen varios escenarios posibles en la evaluación preconcepcional. En caso de pacientes no conocidas portadoras de tiroidopatías es necesario documentar los factores de riesgo para tiroidopatía desde antes de la concepción (ver Tabla 2). En el caso de una paciente conocida hipotiroidea se recomienda optimizar su tratamiento para alcanzar una meta de TSH  $<2.5$  mUI/L, ya que hasta un 43% de las mujeres pueden presentar TSH elevada en la primera consulta durante el embarazo y potencialmente producir HC. (9)

Alcanzar una TSH de 0.5-1.2 mUI/L podría evitar el cambio de dosificación, requerido por 50-85% de las pacientes hipotiroideas. Sin embargo, inducir niveles subóptimos de TSH en algunas pacientes conlleva riesgos desconocidos en la concepción e implantación. (9,12-13,23) Por otra parte, si la paciente no tenía un diagnóstico previo de hipotiroidismo, pero en la primera evaluación de laboratorio tiene una TSH >4 mUI/L, se debe realizar una segunda evaluación de TSH y si persiste alterada, se debe referir a endocrinología para su seguimiento. (13)

**Tabla 2.** Factores de riesgo para desarrollar tiroidopatía durante el embarazo. (2,7,9,23)

Factores de riesgo para desarrollar tiroidopatía durante el embarazo		
Antecedente personal:	Tiroidectomía	Antecedente familiar:
Enfermedad autoinmune	Hiperprolactinemia	Enfermedad tiroidea
Diabetes mellitus tipo 1	Dislipidemia	Enfermedad autoinmune
Infertilidad	Depresión	Otros antecedentes:
Edad > 30 años	Síndrome de Turner	Uso de amiodarona
Anti-TPO o Anti-TG (+)	Síndrome de Down	Uso de litio
IMC > 40	Historia de falla cardiaca	Uso de interferón
Radioterapia en cabeza o cuello	Dos o más embarazos previos	Deficiencia de yodo

Anti-TPO: anticuerpos contra tiroperoxidasa, Anti-TG: anticuerpos contra tiroglobulina

### 6.1. Rol del yodo

El yodo es un componente esencial de la hormona tiroidea y una ingesta insuficiente es un factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo. (6,11) Durante el embarazo, el requerimiento de este aumenta aproximadamente un 50%. (1,6) Por lo anterior, se recomienda que las pacientes tengan una ingesta de yodo de 150 µg/d 3 meses previo al embarazo, y 250 µg/d en pacientes embarazadas, entre dieta y suplementos orales, sin exceder los 500 µg/d. (6,9-10) Los efectos de la suplementación en la reducción de eventos adversos se han observado en áreas de deficiencia leve a severa. (11) Adicionalmente, la yodación universal de la sal es la estrategia más costo-efectiva para preservar la función tiroidea materna. (9)

## 7. Tratamiento

### 7.1. Hipotiroidismo clínico

Con el fin de reducir las complicaciones obstétricas asociadas al HC, se recomienda el manejo farmacológico con levotiroxina según el nivel de TSH (ver Tabla 3). Alternativamente, en pacientes bien controladas, se puede aumentar la dosis de levotiroxina en 25-30% de la dosis diaria preconcepcional. (9) La meta es un valor de TSH <2.5 mUI/L y se debe medir la función tiroidea cada 4-6 semanas a partir del inicio o cambio de dosis. Una vez alcanzada la meta de tratamiento se debe revalorar al menos cada 8 semanas. (11,13,16,24) Además, no se recomienda el tratamiento con T3 por su vida media corta, los

riesgos de sobredosificación asociados a su uso y debido a que la barrera hematoencefálica fetal es relativamente impermeable al T3. (9,13)

**Tabla 3.** Dosis diaria recomendada de levotiroxina según valor inicial de TSH. (13,16)

Investigador	Rango de TSH (mUI/L)	Dosis diaria
Vergara et al.	< 10.0	25 - 50 µg
	10.0 - 20.0	50 - 100 µg
	> 20.0	1.0 - 1.6 µg/kg
Belmahi et al.	2.5 - 5.0	50 µg
	5.0 - 8.0	75 µg
	> 8.0	100 µg
Abalovich et al.	≤ 4.2	1.2 µg/kg
	≤ 10.0	1.4 µg/kg
	> 10.0	2.3 µg/kg

Al prescribir levotiroxina se debe tener en cuenta sus interacciones farmacocinéticas con: inhibidores de bomba de protones, sucralfato, colestiramina, sulfato ferroso, carbonato de calcio, fenitoína, rifampicina, valproato y carbamacepina. (11,24)

## 7.2. Hipotiroidismo subclínico

La ATA recomienda iniciar el tratamiento en los siguientes casos: (1) pacientes anti-TPO (+) con TSH mayor al rango de referencia trimestral y (2) pacientes anti-TPO (-) con TSH >10.0 mUI/L. Asimismo, deja a criterio médico iniciar tratamiento en los siguientes casos: (1) pacientes anti-TPO (+) con TSH entre 2.5 mUI/L y el límite superior del rango de referencia trimestral y (2) pacientes anti-TPO (-) con TSH entre el límite superior del rango de referencia trimestral y 10.0 mUI/L. (9)

Generalmente la levotiroxina a una dosis de 50µg/d es suficiente para lograr un control adecuado. (9,12) Cabe destacar que el sobretratamiento ha sido asociado a la presencia de trastornos conductuales y síntomas de trastorno de déficit atencional e hiperactividad. (25,26)

A pesar de resultados contradictorios entre estudios, se considera que el tratamiento en los grupos señalados anteriormente reduce ciertos eventos adversos obstétricos, principalmente si el tratamiento inicia desde el primer trimestre. (1,3,27-28) Aunque los estudios que han evaluado el efecto del tratamiento en el neurodesarrollo de la descendencia no han mostrado beneficios, cabe destacar que estos iniciaron el tratamiento posterior al periodo embrionario. (5,11,21)

## 8. Seguimiento post-parto

En pacientes que inician tratamiento con levotiroxina durante el embarazo, este se debe suspender en el periodo postparto, mientras que en pacientes conocidas hipotiroideas debe titularse hasta alcanzar la dosis preconcepcional, y en ambos casos hay que realizar un control de función tiroidea 4-8 semanas después. (5-6,9) Aun así, según criterio médico puede considerarse continuar el tratamiento y monitoreo en función de un futuro embarazo. (6)



## CONCLUSIONES

El hipotiroidismo es una de las patologías endocrinas más comunes durante el embarazo y está asociado a diversos efectos adversos para la unidad materno-fetal, por lo que el HC debe tratarse con levotiroxina a partir del diagnóstico. Adicionalmente, es ideal optimizar el control en pacientes conocidas hipotiroideas previo y durante el embarazo. Por otro lado, aún no se cuenta con evidencia suficiente para recomendar el tamizaje universal ni el tratamiento de todas las pacientes con HSC, siendo necesario individualizar los casos según el criterio médico.

Por su parte, se recomienda que los distintos servicios inicien programas de recolección estadística y elaboren una base de datos a nivel regional o nacional para establecer rangos de referencia trimestrales específicos para la población. A partir de esto se puede determinar la prevalencia e incidencia del hipotiroidismo durante el embarazo en la población costarricense para definir protocolos de atención.

## Conflictos de interés

No hay ningún conflicto de interés por declarar.

## Financiamiento

Los autores no recibieron ningún financiamiento por o para la realización de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delitala A, Capobianco G, Cherchi P, Dessole S, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;299(2):327-338. DOI: 10.1007/s00404-018-5018-8
2. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas G, Bedwell-Cordero S. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 [Consultado 24 ag 2020];58(6):757-763. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759523/>. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.09.005
3. Toloza F, Abedzadeh-Anaraki S, Maraka S. Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(5):225-231. DOI: 10.1097/MED.0000000000000491
4. Batistuzzo A, Ribeiro M. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 [Consultado 24 ag 2020];64(1):89-95. Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2359-39972020000100089&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2359-39972020000100089&script=sci_arttext) DOI: 10.20945/2359-3997000000201
5. Shan Z, Teng W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. *Endocrine*. 2019;66(1):35-42. DOI: 10.1007/s12020-019-02044-2
6. Belmahi N, Boujraf S, El-Ouahabi H. Thyroid and Pregnancy. *Reprod Dev Med* [Internet]. 2018 [Consultado 24 ag 2020];2(3):162-170. Disponible en: <https://www.repdevmed.org/article.asp?issn=2096-2924;year=2018;volume=2;issue=3;spage=162;epage=170;aulast=Belmahi> DOI: 10.4103/2096-2924.248487
7. Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(6):e261-e274. DOI: 10.1097/aog.0000000000003893
8. Shinohara D, Santos T, de Carvalho H, Lopes L, Günther L, Aristides S et al. Pregnancy Complications

- Associated With Maternal Hypothyroidism. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(4):219-230. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000547
9. Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* [Internet]. 2017 [Consultado 24 ag 2020];27(3):315-389. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056690/>. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
  10. Sterrett M. Maternal and Fetal Thyroid Physiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):302-307. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000439
  11. Taylor P, Lazarus J. Hypothyroidism in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2019;48(3):547-556. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.05.010
  12. Sullivan S. Hypothyroidism in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):308-319. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000432
  13. Vergara P, Araya V, Sepúlveda-Martínez A, Parra-Cordero M. Manejo de la enfermedad tiroidea en el embarazo y puerperio. *Rev Hosp Clin Univ Chile* [Internet]. 2019 [Consultado 24 ag 2020];30:153-172. Disponible en: <https://www.redclinica.cl/hospital-clinico/noticias-c/noticia-revista/newsid/1640.aspx>
  14. Ayala-Yáñez R, Velasco-Sordo R, Alfaro-Alfaro J. Repercusiones del hipotiroidismo al principio del embarazo: consideraciones para mejorar el diagnóstico y la intervención. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2016 [Consultado 24 ag 2020];84(10):652-667. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73307>
  15. Fabbro D, Oneto A, Smithuis F, Hernández S, Papaleo N, Cárcano M et al. Distribución de los valores de hormonas del eje tiroideo en una población de embarazadas. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 [Consultado 22 set 2020];50(Supl):63. Disponible en: <http://www.raem.org.ar/numeros/2013-vol50/suplemento/index.html>
  16. Yalamanchi S, Cooper D. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(6):406-415. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000226
  17. Liu Y, Chen H, Jing C, Li F. The Association Between Maternal Subclinical Hypothyroidism and Growth, Development, and Childhood Intelligence: A Meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2018 [Consultado 24 ag 2020];10(2):153-161. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985385/>. DOI: 10.4274/jcrpe.4931
  18. Korevaar T, Pop V, Chaker L, Goddijn M, de Rijke Y, Bisschop P et al. Dose Dependency and a Functional Cutoff for TPO-Antibody Positivity During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 [Consultado 22 set 2020];103(2):778-789. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240902/>. DOI: 10.1210/jc.2017-01560
  19. López-Tinoco C, Rodríguez-Mengual A, Lara-Barea A, Barcala J, Larrán L, Saez-Benito A et al. Impacto de la autoinmunidad antitiroidea positiva en gestantes con hipotiroidismo subclínico. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(3):150-155. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.11.013
  20. Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(2):107-113. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.11.009
  21. Casey B, Thom E, Peaceman A, Varner M, Sorokin Y, Hirtz D et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *NEJM* [Internet]. 2017 [Consultado 24 ag 2020];376(9):815-825. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605129/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1606205
  22. Krassas G, Karras S, Pontikides N. Thyroid diseases during pregnancy: A number of important issues. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2015 [Consultado 24 ag 2020];14(1):59-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25885104/>. DOI: 10.1007/bf03401381
  23. Abalovich M, Alcaraz G, Ase E, Bergoglio L, Cabezon C, Gutierrez S et al. Guía de tiroides y embarazo. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 [Consultado 24 ag 2020];53(1):5-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0326461016300079?via%3Dihub> DOI:

10.1016/j.raem.2016.05.003

24. Muñoz J, Vorhauer S, Rodríguez R, Macedo A, Villagomez M, Ayala R. Hipotiroidismo y embarazo. *An Med (Mex)* [Internet]. 2019 [Consultado 24 ag 2020];64(2):111-117. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87594>
25. Yamamoto J, Metcalfe A, Nerenberg K, Khurana R, Chin A, Donovan L. Thyroid function testing and management during and after pregnancy among women without thyroid disease before pregnancy. *CMAJ* [Internet]. 2020 [Consultado 24 ag 2020];192(22):E596-E602. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/192/22/E596.full.pdf> DOI: 10.1503/cmaj.191664
26. Hales C, Taylor P, Channon S, Paradise R, McEwan K, Zhang L et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 [Consultado 22 set 2020];103(4):1583-1591. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29346569/>. DOI: 10.1210/jc.2017-02378
27. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):805-819. DOI: 10.1007/s00404-019-05245-2
28. Dong A, Stephenson M, Stagnaro-Green A. The Need for Dynamic Clinical Guidelines: A Systematic Review of New Research Published After Release of the 2017 ATA Guidelines on Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Front Endocrinol* [Internet]. 2020 [Consultado 24 ag 2020];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00193/full> DOI: 10.3389/fendo.2020.00193