

## FORMACIÓN CONTINUADA

# Patología tiroidea durante el embarazo

V. Puigdevall<sup>a</sup>, C. Laudo<sup>b</sup>, B. Herrero<sup>c</sup>, C. del Río<sup>c</sup>, R. Carnicero<sup>d</sup> y M.J. del Río<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología. Hospital General del INSALUD. Soria. <sup>b</sup>Departamento de Farmacología. EUF Soria. Universidad Valladolid. <sup>c</sup>MIR Medicina Familiar y Comunitaria. <sup>d</sup>Centro de Salud Soria Norte. Soria.

## Introducción

La mayoría de los trastornos tiroideos son más comunes en la mujer que en el varón, en especial durante la edad fértil, por lo que no resulta sorprendente que se presenten durante el embarazo. Después de la diabetes, la patología tiroidea constituye la endocrinopatía más frecuente en la gestante, aunque también puede manifestarse en el período posparto afectando al 5-10% de todas las embarazadas; por ello el consejo pregestacional es fundamental en todas las mujeres con alguna enfermedad tiroidea. En la presente revisión, se pretende actualizar la actuación ante una mujer gestante con patología tiroidea, centrándose en los problemas más frecuentes: hipertiroidismo, hipotiroidismo y enfermedad nodular de tiroides.

## Hipertiroidismo

La incidencia de hipertiroidismo clínico durante el embarazo es del 0,2%<sup>1</sup>. En la tabla 1 se pueden apreciar las principales causas de hipertiroidismo en el embarazo. La más frecuente ha sido la enfermedad de Graves, aunque en la actualidad parece serlo la tirototoxicosis transitoria gestacional, que aparece en la primera mitad del embarazo por la secreción inapropiada de gonadotropina co-

riónica (hCG)<sup>2</sup>. Considerando juntos ambos procesos, la prevalencia de hipertiroidismo puede representar un 3-4% de todos los embarazos<sup>3</sup>. Las situaciones con niveles muy elevados de hCG pueden asociar hipertiroidismo clínico y/o bioquímico<sup>4</sup>; de hecho los embarazos gemelares suelen presentar este último, que está en relación con la amplitud y la duración de la hiperproducción de hCG<sup>5</sup>. La hiperemesis gravídica, definida como la aparición de vómitos severos en el inicio de la gestación con una pérdida de peso del 5% y cetonuria, suele asociar elevación de hCG y hasta en un tercio de las pacientes hiperfunción tiroidea; aunque no suelen presentar clínica<sup>6</sup>, el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves puede ser difícil en ausencia de oftalmopatía o anticuerpos contra el receptor de TSH (TBII) positivos. Un embarazo molar o un coriocarcinoma, ambos asociados con acusadas elevaciones de las cifras de hCG, pueden acompañarse de tirototoxicosis; sin embargo, el tamaño ecográfico del útero para la edad gestacional y la gran elevación de hCG permiten el diagnóstico correcto; los síntomas desaparecen al extirpar el tumor<sup>7</sup>, pudiendo ser necesario el tratamiento previo con yodo y/o bloqueadores beta. Otras causas menos frecuentes incluyen: tiroiditis indolora, adenoma o bocio multinodular tóxico (en estas situaciones, dado que la gammagrafía tiroidea está contraindicada, la valoración del tamaño y

TABLA 1. Causas de hipertiroidismo en el embarazo

Tirototoxicosis transitoria gestacional
Embarazo múltiple
Hiperemesis gravídica
Embarazo molar, coriocarcinoma
Enfermedad de Graves
Tiroiditis indolora
Adenoma/bocio multinodular tóxico
Tirototoxicosis exógena

configuración de la glándula deberá realizarse mediante palpación y ecografía) y, finalmente, ante todo hipertiroidismo con glándula tiroidea de pequeño tamaño se descartará la existencia de tirototoxicosis exógena mediante la determinación de los niveles de tiroglobulina, que en este caso serán bajos.

El diagnóstico clínico de hipertiroidismo en la gestación puede ser difícil, pues ambos se acompañan de bocio, circulación hiperdinámica e hipermetabolismo; por otro lado, puede presentarse amenorrea en la tirototoxicosis sin embarazo<sup>8</sup>. Los dos signos más sugestivos son la dificultad para ganar peso a pesar de mantener el apetito y la taquicardia en reposo (más de 90 lat/min); estos hallazgos también son útiles para valorar la respuesta al tratamiento. Tanto en el hipertiroidismo como en el embarazo están aumentados los niveles totales de hormonas tiroideas (tiroxina o T4 y triyodotironina o T3), por lo que el test diagnóstico más útil es valorar el

(Aten Primaria 2001; 27: 190-196)

grado de supresión de la TSH, que será  $< 0,1$  mU/l en la gestante hipertiroidica, mientras que una supresión menor de la TSH (en torno a  $0,1-0,5$  mU/l) puede presentarse en un 10-20% de las mujeres durante el primer trimestre del embarazo normal<sup>9</sup> por la estimulación tiroidea de la hCG. Una cifra de TSH  $< 0,1$  mU/l y una elevación de los valores circulantes de la fracción libre de T4 y/o T3 son fuertemente predictores de la existencia de hipertiroidismo. Niveles elevados de anticuerpos contra la tiroperoxidasa, aunque no esenciales, confirman la presencia de autoinmunidad y pueden predecir el desarrollo de tiroiditis posparto; en situaciones específicas también es útil la determinación de TBII. Al progresar el embarazo, los títulos de los anticuerpos descienden, ya que la historia natural de la enfermedad de Graves durante el embarazo se caracteriza por una agravación de los síntomas en la primera mitad de éste, mejoría en la segunda mitad y recurrencia en el posparto<sup>12</sup>, debido a la inmunosupresión que acompaña a la gestación. Otra consecuencia es que la dosis de antitiroideos en los últimos meses suele ser mucho menor que la requerida por la misma paciente antes de quedar embarazada. Es muy importante realizar un adecuado consejo pregestacional; en primer lugar, todas las mujeres con hipertiroidismo activo deben retrasar el embarazo hasta que se controle correctamente la enfermedad, no estando contraindicado el empleo de anticonceptivos orales en la mayoría de estas pacientes. En caso de haberse administrado previamente tratamiento ablativo con I-131, es obligado evitar la gestación durante los 6 meses siguientes y alcanzar el eutiroidismo antes de la concepción. No disponemos de evidencias de que la administración previa de I-131 tenga algún efecto adverso posterior en el feto o el neonato<sup>10</sup>. Por último, se podría

desarrollar hipertiroidismo fetal si los TBII maternos han permanecido elevados después del tratamiento ablativo y pasan al feto<sup>11</sup>.

El tratamiento es esencial para evitar complicaciones en la madre y su futuro hijo; son de elección los fármacos antitiroideos (tionamidas), que pueden asociarse durante períodos cortos de tiempo con otros caso de bloqueadores beta<sup>13</sup>. En el segundo trimestre la cirugía podría tener éxito, pero parece preferible evitarla, salvo ante casos severos con imposibilidad de ingerir antitiroideos. Las pacientes embarazadas con enfermedad de Graves no tratada presentan mayor riesgo de complicaciones tales como: preeclampsia, malformaciones fetales, parto prematuro y niños con bajo peso al nacimiento<sup>14</sup>, mientras que no existe ningún impacto negativo si la enfermedad se controla adecuadamente<sup>15</sup>.

Aunque se había sugerido que el propiltiouracilo (PTU) es preferible al metimazole durante el embarazo, ya que en teoría presenta mayor unión a las proteínas transportadoras, por lo que su transferencia al feto sería menor, ambas sustancias parecen tener la misma efectividad en el tratamiento de la enfermedad<sup>16</sup>. Estos fármacos no se puede asegurar que sean responsables del desarrollo de malformaciones congénitas<sup>17,18</sup>, aunque existen algunos casos de aplasia cutis descrita con metimazole<sup>14</sup> y recientemente un caso de embriopatía en un niño expuesto a él durante el primer trimestre del embarazo<sup>19</sup>. Si se comienza con PTU, es aconsejable hacerlo a una dosis de 50-100 ug/día y administrar la dosis más baja que controle la sintomatología clínica. Suele ser aconsejable la monitorización hormonal a intervalos mensuales, debiendo ser la meta del tratamiento mantener la fracción libre de las hormonas tiroideas en el tercio superior de lo normal<sup>20</sup>, junto con un es-

trecho seguimiento obstétrico del aumento de peso y la frecuencia cardíaca fetal. Las necesidades de medicación descienden durante el embarazo, y en un tercio deben suspenderse en las últimas semanas, aunque suelen aumentar en el posparto. Todas las tionamidas atraviesan la barrera placentaria y podrían presentarse complicaciones derivadas de una dosis excesiva, como son la presentación de bocio fetal e hipotiroidismo neonatal. Se informará a la paciente de la posibilidad de desarrollar tiroiditis posparto o recurrencia del hipertiroidismo<sup>21</sup> y, raramente de hipertiroidismo fetal y neonatal<sup>22</sup>.

Durante algún tiempo se consideró contraindicada la utilización de tionamidas durante la lactancia, pues se excretan en la leche materna; sin embargo, estudios realizados con dosis de 200 mg/día de PTU y 20 mg/día de metimazole no han señalado anomalías de los valores hormonales en niños<sup>23,24</sup>. De cualquier modo, se recomienda administrar el fármaco en pequeñas dosis tras cada lactación y realizar determinaciones hormonales periódicas en el niño. No se aconseja la lactancia si se requieren dosis elevadas de fármacos, existiendo la posibilidad remota de reacciones alérgicas con agranulocitosis en el niño.

## Hipotiroidismo

Se ha comunicado una incidencia de hipotiroidismo de 1/2.000 embarazos<sup>25,26</sup>, aumentando en los estudios poblacionales que han valorado la frecuencia de hipotiroidismo subclínico durante el primer trimestre de gestación hasta un 2,2% en Bélgica<sup>27</sup> y el 2,5% en Estados Unidos<sup>28</sup>, presentando más de la mitad de los casos anticuerpos antitiroideos (ATA) positivos y la mayoría elevaciones moderadas de la TSH. Hasta el 9% de gestantes no seleccionadas muestra en el primer trimestre del embarazo títulos po-

sitivos de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea<sup>29</sup> con un riesgo significativo y progresivo de poder desarrollar hipotiroidismo en los últimos meses del embarazo. Por otro lado el 1-2% de las mujeres que quedan embarazadas están recibiendo ya tiroxina sódica (L-T4) por hipotiroidismo<sup>30</sup>.

Las dos causas más frecuentes de hipotiroidismo primario durante el embarazo son la tiroiditis crónica autoinmune y el tratamiento definitivo en la enfermedad de Graves (cirugía o I-131) (tabla 2). La tiroiditis crónica autoinmune puede presentarse con bocio (Hashimoto), aunque en otros casos éste no es palpable (tiroiditis atrófica primaria). Causas poco frecuentes son la resistencia periférica a las hormonas tiroideas<sup>31</sup>, que no es posible diagnosticar si sólo se determina TSH sérica, y la presencia de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH<sup>32,33</sup>; la importancia de este trastorno radica en que los anticuerpos pueden transmitirse al feto y ocasionar hipotiroidismo intrauterino o neonatal transitorio. Varios fármacos de uso común pueden interferir con el metabolismo o la absorción de la L-T4<sup>25</sup>, tales como el sulfato ferroso, que debe administrarse 2 horas antes para no interferir su absorción<sup>34</sup>. Respecto a la amiodarona, se ha descrito que puede producir en el feto tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, anomalías neurológicas, retraso del crecimiento intrauterino y bradicardia<sup>35</sup>. El hipotiroidismo secundario es muy raro durante la gestación, siendo las causas más frecuentes la hipofisectomía por un tumor, el síndrome de Sheehan o la radioterapia cerebral; en la mayoría de los casos se encuentra déficit de otras hormonas hipofisarias.

El cuadro clínico puede comenzar de modo gradual y ser tan inespecífico que puede pasar inadvertido, salvo que los síntomas sean ya muy evidentes; en series de pa-

**TABLA 2. Principales causas de hipotiroidismo en el embarazo**

Enfermedad tiroidea crónica autoinmune
Tiroiditis de Hashimoto
Tiroiditis atrófica
Posttiroidectomía o ablación I-131
Hipotiroidismo transitorio
Inducido por fármacos (amiodarona...)
Resistencia periférica a las hormonas tiroideas
Anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH
Secundario (hipofisectomía, síndrome de Sheehan)

cientes con hipotiroidismo severo, sólo un tercio de las pacientes presentaba los síntomas clásicos de hipotiroidismo<sup>36</sup>, debiendo sospecharlo ante la presencia de intolerancia al frío (inusual en el embarazo) y una frecuencia cardíaca más lenta de la esperada para la gestación. El diagnóstico de hipotiroidismo primario se confirma mediante la determinación sérica de TSH, que estará elevada, y de la fracción libre de T4 (FT4), baja, mientras que el hipotiroidismo subclínico se caracteriza por TSH, también elevada pero con cifras normales de FT4. Los niveles elevados de ATA se presentan en más del 95% de pacientes con tiroiditis autoinmune, pero los títulos suelen disminuir al progresar el embarazo, pudiendo ser indetectables en la segunda mitad de éste. En vista de los problemas diagnósticos descritos con anterioridad, parecería aconsejable realizar detección rutinaria durante el primer trimestre de gestación (midiendo la TSH sérica) a la población de alto riesgo: mujeres tratadas previamente de hipertiroidismo, episodio previo de tiroiditis posparto, presencia de bocio, historia familiar de patología tiroidea, sospecha de hipopituitarismo, diabetes mellitus tipo 1 e ingesta de amiodarona<sup>25</sup>, aunque todavía existen varias cuestiones pendientes (como variables a analizar, relación coste-eficacia, etc.)<sup>37</sup>.

En la mujer gestante el hipotiroidismo puede diagnosticarse por

vez primera, deberse al abandono del tratamiento al quedar embarazada, por pensar erróneamente que las hormonas tiroideas pueden perjudicar al feto o al aumentar las necesidades de tratamiento sustitutivo durante el embarazo. Si el hipotiroidismo no se controla de modo rápido, pueden aparecer complicaciones maternas y mayor morbilidad perinatal<sup>36,38</sup>. Las complicaciones más comunes son hipertensión inducida por el embarazo, prematuridad y bajo peso al nacer; otras incluyen abrupcio placentae y hemorragia posparto<sup>26,39</sup>. Incluso en el caso de embarazos en mujeres con hipotiroidismo subclínico, existe el doble de riesgo de hipertensión. Es más, aquellas mujeres con ATA positivos, independientemente de su función tiroidea, poseen 2 veces más riesgo de presentar un aborto<sup>40,41</sup>. Aparentemente, la normalización de la función tiroidea de modo precoz reduce de modo significativo el desarrollo de complicaciones. Las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 presentan una incidencia de tiroiditis crónica de hasta el 40%<sup>42</sup> y de tiroiditis posparto tres veces mayor que en la población general<sup>43,44</sup>; por ello, como se ha dicho, debería realizarse su detección rutinaria idealmente antes del embarazo o en el momento del diagnóstico. Se ha señalado que las pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune tienen mayores requerimientos de insulina durante el embarazo<sup>45</sup>.

Durante años ha persistido la controversia sobre el efecto del hipotiroidismo materno sobre el desarrollo físico e intelectual del neonato. Inicialmente se señaló que el coeficiente intelectual de niños cuyas madres se trataron inadecuadamente mostraba diferencias significativas respecto a las tratadas de modo correcto<sup>46</sup>; sin embargo, estudios posteriores<sup>47,48</sup> no encontraron diferencias. Tampoco se han apreciado diferencias en la incidencia de malformaciones congénitas y la mortalidad perinatal sólo se muestra levemente aumentada<sup>26</sup>. Hace poco Haddow et al<sup>49</sup> resaltaron la importancia de la susceptibilidad del cerebro en desarrollo ante trastornos tiroideos durante la gestación, indicando que el fallo tiroideo materno leve no tratado puede afectar de modo adverso al desarrollo del cerebro fetal, con peores puntuaciones en el cociente intelectual y otras medidas de inteligencia, aptitud y de coordinación motora visual. Durante el primer trimestre de gestación, el cerebro humano necesita hormonas tiroideas<sup>50</sup> y, hasta que se comienza a producir tiroxina en las fases medias de la gestación, el feto obtiene esta hormona de la madre; por ello se recomienda la realización de una detección rutinaria de hipotiroidismo durante la gestación y/o asegurar una ingesta adecuada de yodo<sup>51</sup>.

El fármaco de elección para el tratamiento es la levotiroxina sódica (L-T4) y la meta es la normalización de los tests de función tiroidea (TSH y FT4). En mujeres en edad fértil puede comenzarse con la dosis de reemplazo estimada, ya que la mayoría no tienen enfermedades intercurrentes que puedan contraindicarlo. Se estima que en caso de tiroiditis autoinmune la dosis será de 1,9 µg/kg/peso ideal y tras ablación tiroidea, 2,3 µg/peso ideal. Es importante que la paciente comprenda la importancia del seguimiento del tratamiento y del he-

cho de que la tiroxina no atraviesa la barrera placentaria y no peligrará la salud del feto. Posteriormente deben realizarse controles de función tiroidea cada 4-6 semanas para ajustar la dosis. Tras el parto debe repetirse el control, ya que la dosis de reemplazo suele reducirse.

En mujeres con hipotiroidismo ya diagnosticado, obviamente el paso inicial será optimizar el tratamiento antes de la gestación, del mismo modo que se recomienda a la diabética tipo 1 que desea quedar embarazada. En segundo lugar, debe quedar claro que los requerimientos de hormonas tiroideas aumentarán durante la gestación. En el primer trimestre de un embarazo normal, se produce una elevación de la concentración de la fracción libre de las hormonas tiroideas y un descenso de las cifras de TSH. Sin embargo, en situaciones con descenso de la reserva tiroidea, como serían mujeres hipotiroideas en tratamiento sustitutivo, se desarrolla hipotiroidismo clínico y bioquímico en un número significativo. La causa de este incremento en las necesidades de L-T4 no es bien conocido, aunque existen algunas circunstancias que pueden explicarlo, caso de la falta de respuesta a la estimulación directa tiroidea de la hCG. Casi la mitad de mujeres hipotiroideas necesitan aumentarla, hasta una dosis media de 146 µg/día<sup>52</sup>. En las pacientes hipotiroideas gestantes deben determinarse los niveles de TSH durante el primer trimestre y ajustar la dosis de L-T4. Posteriormente se recomienda repetir la determinación de TSH de modo periódico a las 4-6 semanas, entre las semanas 20 y 24 y finalmente entre las semanas 28 y 32. Inmediatamente tras el parto, se debe volver a la dosis previa a la gestación.

### Enfermedad nodular tiroidea

Durante la pasada década, se han alcanzado diversos consensos res-

pecto a la evaluación inicial de la enfermedad nodular tiroidea (ENT)<sup>53,54</sup> y el manejo del cáncer diferenciado de tiroides<sup>55,56</sup> en pacientes no gestantes; sin embargo, la ENT descubierta durante la gestación sigue presentando ciertos aspectos controvertidos que se analizan a continuación. La ENT es clínicamente detectable hasta en un 10% de las gestantes<sup>57</sup>, considerándose que la mayoría de estos nódulos son benignos<sup>58</sup> y no funcionantes, aunque se han descrito casos de adenoma tóxico<sup>59</sup>. La mayoría de cánceres tiroideos diagnosticados durante la gestación son lesiones papilares o foliculares, el carcinoma medular de tiroides es muy raro y hasta la fecha no se ha diagnosticado ningún carcinoma indiferenciado. La historia natural podría ser diferente, pero aunque existen casos de crecimiento rápido<sup>60</sup> las evidencias más recientes sugieren que el pronóstico del cáncer diferenciado en el embarazo es similar al de mujeres no gestantes de edad similar<sup>61,62</sup>. La evaluación de la ENT básicamente es la misma que para el resto de la población y requiere como mínimo una determinación de la TSH sérica y una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) tiroidea, que se ha demostrado segura<sup>63</sup>, independientemente de la edad gestacional; la gammagrafía tiroidea está contraindicada durante el embarazo, pero no la ecografía, que tiene un papel cada vez de mayor importancia, pues identifica microcalcificaciones, ausencia o presencia de otros nódulos, determina el crecimiento y detecta la existencia de ganglios linfáticos regionales. Apparentemente existiría una mayor frecuencia de malignidad entre las mujeres embarazadas a las que se les practica una PAAF, pues en algunas series citológicas un 30-80% de los nódulos biopsiados son sospechosos de malignidad<sup>64,65</sup>, es decir, los nódulos tiroideos que surgen durante el embarazo po-



drían acelerar el curso de la enfermedad, pero probablemente sólo se trate de una población seleccionada que acude regularmente a su médico<sup>57</sup>.

Todavía se discute la actitud terapéutica a adoptar, aunque va a depender fundamentalmente de la edad gestacional<sup>66-68</sup> y en general se suele aconsejar un tratamiento conservador. En las citologías benignas, grupos con amplia experiencia suelen recomendar control ecográfico del tamaño del nódulo y no la utilización de tratamiento supresor con L-T4<sup>69</sup>. El beneficio del tratamiento supresor continúa en discusión<sup>70,71</sup>, pudiendo aconsejarse de modo individualizado y de común acuerdo con la mujer la administración de L-T4 a una dosis que mantenga los niveles de TSH en el límite inferior de lo normal. Si la lesión es maligna o existe proliferación folicular y se diagnostica al inicio del embarazo, se aconseja tiroidectomía, aunque si la mujer decide posponer la cirugía hasta después del parto se puede recomendar tratamiento supresor; tampoco en este caso el grado de supresión de la TSH está establecido. Si existe evidencia de metástasis locales no debe demorarse la cirugía. En mujeres con más de 20-24 semanas de gestación, debe considerarse el riesgo de la cirugía, principalmente parto prematuro, pudiendo posponerse hasta después del parto. El hecho de retrasar la cirugía unos pocos meses hasta ese momento no parece modificar la historia natural de las lesiones<sup>72</sup>. Por los resultados disponibles hasta el momento, y aunque no sean concluyentes, se recomienda evitar el embarazo durante el primer año tras la administración terapéutica de I-131 por cáncer diferenciado de tiroides<sup>73</sup>.

## Bibliografía

1. Inzucchi SE, Comite F, Burrow GN. Graves' disease and pregnancy. *Endocr Pract* 1995; 1: 186-192.
2. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 127-149.
3. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8: 859-864.
4. Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 32-44.
5. Grun JP, Meuris S, De Nayer P, Glinoe D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 719-725.
6. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999; 9: 653-657.
7. Hershman JM, Higgings HP. Hydatidiform mole—a cause of clinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1971; 284: 573-577.
8. Massiukiewicz US, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment. *Thyroid* 1992; 9: 647-652.
9. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993; 14: 193-202.
10. Amino N, Tanizawa O, Mori H, Iwata Y, Yamada T, Kurachi K et al. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 108-112.
11. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1019-1024.
12. McKenzie JM, Zakaria M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2: 155-160.
13. Agustí A. Seguridad de los fármacos antitiroideos durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 236.
14. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994; 4: 129-133.
15. Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves' disease. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 359-364.
16. Burrow GN. Neonatal goiter after maternal propylthiouracil therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 403-408.
17. Khoury JM, Becerra JE, D'Almada PJ. Maternal thyroid disease and risk of birth defects in offspring: a population based case controlled study. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1989; 3: 402-420.
18. Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 90-95.
19. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83: 43-46.
20. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986; 315: 24-28.
21. Momotani N, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Relationship between silent thyroiditis and recurrent Graves' disease in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 285-289.
22. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 16-31.
23. Azizi F. Safety of methimazole in breastfeeding mothers. *J Pediatr* 1996; 128: 855-857.
24. Momotani N, Yamashita R, Yoshimoto M, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Recovery from fetal hypothyroidism: evidence for the safety of breastfeeding while taking propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 591-595.
25. Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 65-80.
26. Buckshee K, Kriplani A, Kapil A, Bhargava VL, Takkar D. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; 32: 240-242.
27. Lejeune B, Leumune M, Kinthae J. The epidemiology of autoimmune and functional thyroid disorders in pregnancy [abstract]. *J Endocrinol Invest* 1992; 15 (Supl 2): 77.
28. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 41-46.
29. Fernández-Soto ML, González-Jiménez A, Escobar-Jiménez F. Autoimmune

- thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Endocrinología* 1999; 46: 295-301.
30. De Groot LJ, Reed Larsen P, Hennemann G. Thyroid dysfunction in the pregnant patients. En: De Groot LJ, Reed Larsen P, Hennemann G, editores. *The thyroid and its diseases*. (6.<sup>a</sup> ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1996; 519-540.
31. Weiss RE, Balzano S, Scherberg NH, Refetoff S. Neonatal detection of generalized resistance to thyroid hormone. *J Am Med Assoc* 1990; 264: 2245-2250.
32. Ginsberg J, Walfish PG, Rafter DJ, Von Westarp C, Ehrlich RM. Thyrotrophin blocking antibodies in the sera of mothers with congenitally hypothyroid infants. *Clin Endocrinol* 1986; 25: 189-194.
33. Bogner U, Gruters A, Sigle B, Helge H, Schleusener H. Cytotoxic antibodies in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 671-675.
34. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1010-1013.
35. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1307-1311.
36. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349-353.
37. Pop VJ, Van Baar AL, Vuslma T. Should all pregnant women be screened by hypothyroidism?. *Lancet* 1999; 354: 1224-1225.
38. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-433.
39. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 108-112.
40. Bussen S, Stek T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995; 10: 2938-2940.
41. Glinoer D, Fernández-Soto ML, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 421-427.
42. McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, Kramer MK, Burke JP, Libman A et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1548-1551.
43. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118: 419-423.
44. Álvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 10-16.
45. Fernández-Soto L, González A, Lobón JA, López JA, Pecerson C, Escobar-Jiménez F. Thyroid peroxidase autoantibodies predict poor metabolic control and need for thyroid treatment in pregnant IDDM women. *Diabetes Care* 1997; 20: 1524-1528.
46. Jones WS, Man EB. Thyroid function in human pregnancy. VI: premature deliveries and reproductive failures of pregnant women with low serum butanol extractable iodines. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 909-914.
47. Liu H, Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Takebe K, Ito K. Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of the progeny. *Arch Intern Med* 1994; 154: 785-787.
48. Montoro M, Collea JV, Frasier SD, Mestman JH. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981; 94: 31-34.
49. 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; 341: 549-555.
50. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-1078.
51. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. *N Engl J Med* 1999; 341: 601-602.
52. Brent GA. Maternal hypothyroidism: recognition and management. *Thyroid* 1999; 9: 661-665.
53. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Laderson PW, Greenspan FS, Levy EG et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2165-2172.
54. Feld S, García M, Baskin HJ, Cobin RH, Gharib H, Hay ID et al. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1996; 2: 78-84.
55. Hay ID, Feld S, García M, Baskin HJ, Bergman D, Burman K et al. AACE clinical practice guidelines for the management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 1997; 3: 61-71.
56. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
57. Hay ID. Nodular thyroid disease diagnosed during pregnancy: how and when to treat. *Thyroid* 1999; 9: 667-670.
58. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, Van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2317-2320.
59. Cortelazzi D, Castagnone D, Tassis B, Venegoni E, Rivolta R, Beck-Peccoz P. Resolution of hyperthyroidism in a pregnant woman with toxic thyroid nodule by percutaneous ethanol injection. *Thyroid* 1995; 5: 473-475.
60. Kobayashi K, Tanaka Y, Ishiguro S, Mori T. Rapidly growing thyroid carcinoma during pregnancy. *J Surg Oncol* 1994; 55: 61-64.
61. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2862-2866.
62. Mestman JH, Goodwin M, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 41-71.
63. Marley EF, Oertel YC. Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 2317-2320.
64. Rosen IB, Walfish PG. Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. *Arch Surg* 1986; 121: 1287-1290.
65. Rosen IB, Walfish PG, Nikore V. Pregnancy and surgical thyroid disease. *Surgery* 1985; 98: 1135-1140.
66. Hamburger JI. Thyroid nodules in pregnancy. *Thyroid* 1992; 2: 165-168.
67. Doherty C, Shindo M, Rice D, Montoro M, Mestman JH. Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope* 1995; 105: 251-255.
68. Rosen IB, Korman M, Walfish PG. Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 81-89.

69. Choe W, McDougall IR. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management. *Thyroid* 1994; 4: 433-435.
70. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE. Pediatric thyroid nodules: disease, demographics and clinical management as determined by fine-needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995; 95: 46-49.
71. Radetti G, Castellan C, Tato L, Platter K, Gentili L, Adami S. Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxine. *Horm Res* 1993; 39: 127-131.
72. Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 404-406.
73. Ayala C, Navarro E, Rodríguez JR, Silva H, Venegas E, Astorga R. Contraception after iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1998; 8: 1009-1011.