



REVISIÓN

Hipertiroidismo y embarazo

Manuel Gargallo Fernández

Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Torre, Madrid, España

Recibido el 5 de agosto de 2012; aceptado el 12 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 7 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Hipertiroidismo;
Embarazo;
Enfermedad de
Graves;
Hiperemesis
gravídica;
Tiroidotoxicosis
gestacional
transitoria

Resumen La coexistencia de hipertiroidismo con la gestación no es un fenómeno excepcional. Cuando esto cursa la repercusión es tanto materna como fetal e incluso, tras el parto, puede afectar al neonato y a la puérpera. El manejo clínico de esta situación es radicalmente distinto al del hipertiroidismo de la no gestante y plantea importantes retos tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

En esta revisión se examinan los aspectos relacionados con las peculiaridades de la valoración bioquímica de la función tiroidea en el embarazo, las diferentes posibilidades etiológicas ante la aparición de un hipertiroidismo en la gestación y el enfoque clínico terapéutico en cada caso. Se dedica especial atención a la gestación complicada con una enfermedad de Graves diferenciando su repercusión a distintos niveles: materno, fetal, neonatal y puerperal.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hyperthyroidism;
Pregnancy;
Graves' disease;
Hyperemesis
gravidarum;
Gestational transient
thyrotoxicosis

Hyperthyroidism and pregnancy

Abstract Association of hyperthyroidism and pregnancy is not an unusual event, and has an impact on both the mother and fetus. After delivery, it may also affect the newborn and the nursing mother. Clinical management of this situation is quite different from that required by non-pregnant hyperthyroid women and poses significant diagnostic and therapeutic challenges.

This review addresses aspects related to the unique characteristics of biochemical assessment of thyroid function in pregnancy, the potential causes of hyperthyroidism in pregnancy, and the clinical and therapeutic approach in each case. Special attention is paid to pregnancy complicated with Graves' disease and its different the maternal, fetal, neonatal, and postnatal consequences.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de alteraciones en la función tiroidea en la mujer es muy elevada (un 5/1.000 de hipotiroidismo y un 3/1.000 de hipertiroidismo¹), y puesto que muchos de estos cuadros se presentan en edad fértil no es extraño que

Correo electrónico: mgar@ya.com

Tabla 1 Valores de referencia de TSH según diferentes sociedades

Sociedad	Concentraciones de TSH (μ U/ml) en gestación		
	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Endo 2007/SEEN 2009	< 2,5	< 3	< 3
ATA 2011	0,1-2,5	0,2-3	0,3-3

ATA: American Thyroid Association; Endo: Endocrine Society; SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

Fuentes: Stagnaro-Green et al.⁶, Abalovich et al.⁷ y Galofré et al.⁸

la gestación se pueda asociar a estas enfermedades. Además, a medida que se va extendiendo la práctica clínica de realizar determinaciones de hormonas tiroideas (HT) en las gestantes, se van detectando cada vez más anomalías en la funcionalidad tiroidea de la embarazada que, en otras circunstancias, hubieran pasado desapercibidas.

Por otro lado, la función tiroidea materna experimenta modificaciones importantes durante el embarazo que se traducen en variaciones en los diferentes parámetros analíticos. Esta circunstancia obliga a emplear un enfoque diferente al de las no gestantes a la hora de interpretar los distintos parámetros de función tiroidea, para evitar diagnósticos y valoraciones erróneas con consecuencias potencialmente graves.

Como consecuencia de todo lo anterior, durante los últimos años se ha despertado el interés por la fisiología y las posibles alteraciones tiroideas en la gestación². Dentro de estas, hemos revisado los aspectos relacionados con el hipertiroidismo en la gestación, los retos que plantea y sus posibles consecuencias tanto durante el embarazo (en la madre y/o el feto), como tras el parto (en la puérpera y/o en el neonato).

Valoración funcional del tiroides en la gestación

Durante la gestación se producen importantes modificaciones fisiológicas^{3,4} que tienen una enorme repercusión en los diferentes parámetros maternos de función tiroidea, como se expone a continuación:

- **TSH.** Tradicionalmente se ha podido observar que las concentraciones de TSH están disminuidas en cualquier periodo de la gestación en comparación con las concentraciones de la no gestante⁵, con un mínimo en el primer trimestre para posteriormente ir aumentando en el segundo y tercer trimestre. Esta evolución en las concentraciones de TSH refleja de forma especular las modificaciones en las concentraciones de la hormona gonadotrofina coriónica (HCG) que alcanza un máximo en el primer trimestre para luego ir disminuyendo. Es por esto por lo que las diferentes sociedades han establecido unos valores normales de referencia⁶⁻⁸ (tabla 1).

Hay que tener en cuenta que, en las gestaciones múltiples, la disminución de las concentraciones de TSH es aun mayor y que las gestantes fumadoras presentan concentraciones de TSH inferiores durante el primer y tercer trimestre⁹.

- **TBG-T4T.** El incremento estrogénico que acompaña a la gestación aumenta las concentraciones de TBG y

consecuentemente los valores de T4T. Sin embargo, la variación de las concentraciones de T4T es muy constante (aumenta un 150%) e independiente del trimestre y del método empleado, por lo que aplicando un factor de 1,5 a los límites de referencia de la no gestante podríamos valorar la producción de T4 por parte de la embarazada si dispusiéramos de T4T.

- **T4L.** La mayoría de las determinaciones de T4 libre (T4L) empleadas en la práctica clínica no son realizadas mediante el *gold standard* del equilibrio de diálisis o ultrafiltración. Habitualmente se emplea un sistema de inmunoensayo en el que la T4L es un valor no directamente cuantificado, sino más bien estimado a través de un método que es proteínsensible (influido por TBG y albúmina) y por tanto se ve profundamente modificado por la gestación, variando además según el trimestre. Además, cada método de ensayo tiene variaciones específicas. Esto significa que, para una interpretación adecuada de T4L en la gestación, sería preciso disponer de valores de referencia según edad gestacional y método empleado, como advierte la American Thyroid Association (ATA)⁶.

Repercusiones maternofetales del hipertiroidismo

Como podemos ver en la tabla 2, el hipertiroidismo durante la gestación puede tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto y, tras el parto, para el neonato¹⁰⁻¹². Hay que añadir que recientemente se ha descrito un incremento del riesgo de trombosis en el hipertiroidismo endógeno¹³ al parecer reversible con el control del hipertiroidismo. Si tenemos en cuenta que la gestación por sí misma presenta un incremento tanto en la trombosis venosa profunda como en el tromboembolismo pulmonar¹⁴, debemos mantener un alto índice de sospecha para detectar precozmente esta complicación y posiblemente sería prudente plantearse medidas de profilaxis.

Clasificación del hipertiroidismo en la gestación

En la tabla 3 se exponen las diferentes posibilidades diagnósticas ante la aparición de un hipertiroidismo durante la gestación. Por un lado, existen una serie de cuadros originados directamente por la propia gestación y que se pueden englobar bajo el epígrafe tirotoxicosis gestacional transitoria (TGT). Por otro, existe la posibilidad de que cualquier cuadro que origina una hiperfunción tiroidea fuera de la gestación esté también presente durante el embarazo.

Tabla 2 Repercusiones maternofetales del hipertiroidismo**Maternas***Aborto*Preeclampsia (multiplica el riesgo $\times 5$)⁷Parto pretérmino (multiplica el riesgo $\times 10$)¹²*Abruptio placentaria*Insuficiencia cardíaca (multiplica el riesgo $\times 20$)¹²Tormenta tiroidea (multiplica el riesgo $\times 10$)¹²Trombosis venosa¹³**Fetales***Bajo peso nacimiento*

Crecimiento intrauterino retrasado

Prematuridad

Pequeño para edad gestacional

*Muerte fetal**Disfunción tiroidea (hiper o hipotiroidismo)**Bocio fetal***Neonatales***Hipertiroidismo transitorio**Hipotiroidismo transitorio o permanente*Fuentes: Patil-Sisodia y Mestman¹⁰, y Laurberg et al.¹¹

Finalmente, podemos encontrar un aumento de las concentraciones de HT debido a un aporte exógeno de las mismas.

Tirotoxicosis gestacional transitoria

Esta es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la gestación, pudiéndose encontrar en el 1 al 3% de todas las gestaciones^{15,16}. Se ha definido como un hipertiroidismo transitorio limitado a la primera mitad del embarazo y caracterizado por aumento de T4L o T4T (ajustada) con TSH suprimida o indetectable, en ausencia de autoanticuerpos antitiroideos¹⁶ o rasgos físico sugerentes de EG¹⁷. Habitualmente es el resultado del aumento de las concentraciones de HCG o de su mayor afinidad por los receptores de TSH.

Tabla 3 Clasificación etiológica del hipertiroidismo en la gestación*Tirotoxicosis gestacional transitoria*

Hiperemesis gravídica

Gestación múltiple

Hipertiroidismo trofoblástico (mola, coriocarcinoma)

Hyperreactio luteinalis

Tirotoxicosis familiar gestacional

Hiperplacentosis

Patología tiroidea

Enfermedad de Graves

Tiroiditis

Bocio multinodular

Adenoma tiroideo tóxico

Yatrogénica

Sobretratamiento

Toma inadvertida de hormonas tiroideas (contaminación alimentaria, pastillas adelgazantes, etc.)

Facticio

Dentro de este grupo (tabla 3) el cuadro más característico es la HG, pero existen otras situaciones que también cursan con aumento de HCG como son el embarazo múltiple o la enfermedad trofoblástica (mola hidatiforme o coriocarcinoma), con una prevalencia de TGT de hasta el 50%¹⁷. Además hay otras causas más infrecuentes como la *hyperreactio luteinalis*¹⁸, caracterizada por la formación de quistes teca luteínicos en el contexto de la gestación, o la *hiperplacentosis*¹⁹, en la que se observa un incremento del peso de la placenta y de la producción de HCG. Existe también un cuadro familiar (la tirotoxicosis familiar gestacional²⁰), en el que debido a una mutación autosómica dominante se produce una hipersensibilidad del receptor de TSH a las concentraciones fisiológicas de HCG; clínicamente se caracteriza por desarrollar TGT en todos las gestaciones y en todas las mujeres de la familia con concentraciones normales de HCG.

Hiperemesis gravídica

De todas las causas de TGT la más frecuente y habitual es la HG. Se presenta en el 0,5-10/1.000 de las gestaciones²¹, y el 30-60% de estas cursan con aumento de HT libres y supresión de TSH²². Hay que recordar que el concepto de HG debe restringirse a aquellos cuadros que cursen, en el primer trimestre de gestación, con: vómitos, deshidratación, pérdida de al menos el 5% del peso corporal y cetonuria²³.

En estos casos, el hipertiroidismo se caracteriza por supresión de las concentraciones de TSH y mínimo aumento de T4L, con T3L frecuentemente normal. Habitualmente el cuadro de hiperfunción tiroidea, junto con los vómitos acompañantes, ceden espontáneamente antes de la semana 20, siendo suficiente el tratamiento sintomático, con hidratación intravenosa y complejo vitamínico B para prevenir el riesgo excepcional de encefalopatía de Wernicke²⁴. No existe evidencia de que el tratamiento con ATT aporte ningún beneficio²⁵ y se desaconseja su empleo⁶.

Excepcionalmente una HG con un componente de hiperfunción tiroidea muy llamativo o una EG con intolerancia digestiva (náuseas y vómitos) asociada pueden plantear la duda del diagnóstico diferencial entre ellas. En la tabla 4 se exponen las diferencias fundamentales. De cualquier forma, un cuadro de hipertiroidismo que se prolongase más allá del primer trimestre nos debe hacer sospechar otro origen diferente al de la TGT.

Enfermedad de Graves

Dentro de las enfermedades tiroideas, la EG es la que más habitualmente origina hipertiroidismo en el embarazo, ocurriendo en el 0,1 al 1% de todas las gestaciones (0,4% clínico y 0,6% subclínico)¹⁰.

La historia natural de la EG durante la gestación es la de exacerbación de los síntomas durante el primer trimestre, debido al efecto aditivo de la estimulación de HCG sobre el receptor de TSH, mejora durante la segunda mitad del embarazo por el efecto inmunomodulador de la gestación y recidiva tras el parto.

Tabla 4 Diferencias entre enfermedad de Graves e hiperemesis

Signo	Enfermedad de Graves	Hiperemesis
Síntomas hipertiroidismo pregestacionalmente	++	-
Síntomas hipertiroidismo en gestación	+/++	-/+
Náuseas/vómitos	-/+	+++
Bocio/oftalmopatía	+	-
Anticuerpos antitiroideos	++	-
ECO-T	Hipervasicular	Normal
Historia familiar de HG	-	+
Síntomas similares en gestación previa	-	+
T4	↑↑	↑
T3	↑↑	↑
Cociente T3T/T4T	>20	<20

ECO-T: ecografía tiroidea; HG: hiperemesis gravídica.

Enfermedad de Graves en la gestante

Los síntomas de una EG activa en la gestación no varían de los típicos de la EG. Ocasionalmente algunos de los síntomas pueden confundirse con los propios de la gestación; la posible presencia de signos oculares y bocio ayuda aclarar el cuadro y las determinaciones hormonales permiten establecer el diagnóstico.

Tratamiento de la enfermedad de Graves en la gestación
Como es bien sabido la EG en las no gestantes es susceptible de 3 posibilidades terapéuticas: I¹³¹, cirugía o tratamiento médico con ATT. De estas 3 opciones, la administración de I¹³¹ está contraindicada en la gestación por el riesgo de malformaciones⁷, por lo que las opciones quedan limitadas a la tiroidectomía o al empleo de ATT. En cuanto a la cirugía, como más adelante se expone, debe limitarse a circunstancias extremas.

Tratamiento médico. Antitiroideos. En el tratamiento médico de la EG en la gestación, el PTU se ha considerado clásicamente el tratamiento de elección frente a MM/CM hasta hace pocos años²⁶. Este concepto se basaba en ciertos trabajos que sugerían una mínima transferencia placentaria del PTU en comparación con el MM/CM²⁷ y a los efectos teratogénicos del MM/CM. Hoy en día sabemos que ambos ATT atraviesan la placenta y por tanto tienen la misma posibilidad de afectar el feto y producir hipotiroidismo fetal²⁶.

Además, el papel del MM/CM en la aparición en el feto de *aplasia cutis*, atresia coanal y esofágica junto a algunas otras malformaciones que globalmente se han conocido como «embriopatía por metimazol»²⁸ ha sido muy debatido²⁹⁻³¹, atribuyéndose en algunos casos estas malformaciones al efecto deletéreo del hipertiroidismo en sí mismo. Trabajos recientes^{32,33}, sin embargo, sí que evidencian un efecto teratogénico del MM/CM del que carece el PTU.

Por otro lado, durante los últimos años se han ido sucediendo descripciones de casos de hepatitis tóxica fulminante en paciente en tratamiento con PTU^{34,35}, con

una prevalencia del 0,1 al 0,5% y una mortalidad elevada (25-50%)^{10,36}. Incluso se han descrito casos de hepatitis neonatal en recién nacidos cuyas madres habían sido tratadas con PTU^{37,38}.

Nos encontramos, por tanto, ante un dilema: por un lado, el MM/CM parece claramente reconocido hoy en día que representa un riesgo de malformaciones y, por otro, el PTU puede originar complicaciones letales.

Ante esta disyuntiva, algunos autores han recomendado que las mujeres con EG realicen un tratamiento ablativo antes del embarazo³⁹. Sin embargo, esta solución apenas resuelve el problema; en la mayoría de los casos las mujeres con EG no planifican su gestación. Por otro lado, esta medida no impide un eventual hipertiroidismo fetal (hiperF) por persistencia de concentraciones elevadas de anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI) que requeriría un tratamiento médico, planteando nuevamente el problema.

Por este motivo la ATA estableció unos criterios del empleo del PTU, en la población general y en las gestantes⁴⁰. En el caso del embarazo desaconseja el empleo de MM/CM en el primer trimestre de gestación (periodo de organogénesis) y recomienda utilizar PTU; pasada la semana 12 de embarazo se debe retirar PTU por riesgo de hepatopatía y continuar el control de la EG con MM/CM. Fuera de la gestación solo recomienda el empleo de PTU en 2 situaciones: primera, si se presentase una tormenta tiroidea, y segunda, cuando haya efectos adversos inducidos por MM/CM.

Para evitar retrasar el inicio de tratamiento con PTU, sería recomendable que aquellas mujeres con EG que potencialmente se puedan quedar embarazadas y no utilizan ningún método anticonceptivo dispusieran de PTU en su domicilio y estuvieran instruidas en el cambio de medicación (de MM/CM a PTU) en cuanto tuvieran la certeza de su gestación.

Tratamiento médico. Manejo clínico. En función de lo comentado, el tratamiento de la EG en la gestación se realizará en el primer trimestre con PTU y, posteriormente, con MM/CM. La dosis inicial puede oscilar entre 50-300 mg/día de PTU dividido en 3 dosis, 5-15 mg/día de metimazol o 10-15 mg/día de carbimazol en dosis única⁶. Siempre buscando emplear la mínima dosis posible

De forma transitoria se pueden emplear betabloqueantes, ya que su empleo prolongado se ha asociado a crecimiento intrauterino retrasado, bradicardia e hipoglucemia neonatal⁴¹. Además algunos autores han descrito un aumento de aborto espontáneo con el tratamiento combinado de propanolol y ATT⁴².

Para ajustar la dosis de ATT hay que tratar de mantener la función tiroidea de la madre casi en el límite de la hiperfunción subclínica, ya que el tiroides fetal es mucho más sensible al efecto bloqueante de los ATT. De hecho, la presencia de TSH detectable es una indicación para disminuir la dosis de ATT^{10,43}.

La EG durante la gestación evoluciona de forma muy dinámica, de manera que hasta el 20-30% de las pacientes alcanzan un grado de control que permite suspender los ATT en el último trimestre de gestación⁴⁴. La utilización de la pauta combinada de (ATT y HT) para el tratamiento de la EG está absolutamente contraindicada en la gestación, ya que ocasiona hipotiroidismo fetal (hipoF)^{6,43}.

Tratamiento quirúrgico. Con relación al empleo de la cirugía para controlar la EG de la gestante, los diferentes consensos y guías clínicas^{6,7,43} coinciden en recomendarla solo en los siguientes supuestos:

- 1 Reacciones adversas a los ATT que impidan su empleo.
- 2 Necesidad de dosis altas de ATT.
- 3 Falta de adherencia de la paciente al tratamiento médico.

Además, la guía italiana⁴³ la recomienda también en casos de bocio materno de gran tamaño con compresión de la vía respiratoria.

En caso de realizarse, el momento óptimo sería a partir del segundo trimestre. Esta circunstancia justificaría, como preparación quirúrgica, el empleo en una gestante con EG de betabloqueantes y yoduro sódico (50-100 mg/día)⁴⁵ durante un breve periodo de tiempo (10-14 días). Como ya se ha comentado previamente, hay que evitar el tratamiento prolongado con betabloqueantes. También se debe ser cauto con la administración de yoduro potásico para evitar el desarrollo de bocio y/o hipof.

La cirugía supone un profundo cambio de situación. Por un lado, se resuelve el hipertiroidismo de la gestante, pero a cambio se origina un hipotiroidismo en la madre que habrá que suplir rápidamente y realizar controles periódicos de TSH. Además, se debe realizar un control de las cifras de TSI y, si es preciso, vigilar el desarrollo de hipertiroidismo fetal.

Variación de la autoinmunidad tiroidea durante la gestación

Algunos autores han demostrado, al menos en algunos casos, que existe un cambio en la actividad funcional de los anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH de estimuladora a inhibitoria o bloqueante^{46,47}. Es decir, que la gestación modularía no solo las concentraciones de autoanticuerpos sino, en este caso, el perfil funcional de los mismos. Este concepto implica que la EG en la gestante no solo puede evolucionar hacia la normofunción sino que, incluso, puede llegar a la hipofunción debido a ese cambio de actividad estimuladora-bloqueante, como se ha descrito en algún caso⁴⁸. Es decir, la EG de la gestante es un proceso cambiante que exige una vigilancia periódica permanente, que no debe abandonarse aunque se haya llegado a una situación de aparente remisión que no precise ATT.

Determinaciones de anticuerpos estimulantes del tiroides en la gestación

Al objeto de prevenir el impacto de posibles autoanticuerpos tipo TSI en el tiroides fetal, la ATA publicó en 1998⁴⁹ unos criterios que establecían las indicaciones de determinaciones de TSI en la gestante según las características de la EG de la madre (tabla 5).

En aquellos casos con EG curada pregestacionalmente con terapia médica se entiende que se ha resuelto el cuadro inmunológico, y no procede la determinación de TSI.

Cuando la EG se resolvió mediante tratamiento ablativo (quirúrgico o radioterápico), el proceso inmunológico puede persistir. Después de la cirugía, las concentraciones de TSI se suelen negativizar al cabo de 12 a 18 meses. Tras el I¹³¹ aumentan inicialmente tras los primeros meses de

Tabla 5 Indicaciones para la determinación de TSI según la European Thyroid Association

- i) Mujer eutiroidea con EG curada con tratamiento médico antes de la gestación*
 - No determinación
- ii) Mujer eutiroidea con EG curada tras I¹³¹ o cirugía*
 - Determinar TSI precozmente: si fuese positivo, vigilar hipertiroidismo fetal
 - Determinar TSI en tercer trimestre (si positivo en primer trimestre): si positivo, vigilar hipertiroidismo neonatal
- iii) Mujer en tratamiento por EG en la gestación*
 - Determinar TSI en tercer trimestre. Si positivo, vigilar hipertiroidismo neonatal

EG: enfermedad de Graves.

Fuente: Laurberg et al.⁴⁹

administrar el I¹³¹ para ir disminuyendo posteriormente, si bien pueden mantenerse elevados hasta 5 años⁵⁰. Esto significa que si queremos evitar un posible hipof tras el I¹³¹ habría que mantener una anticoncepción prolongada, por lo que en mujeres con deseo de gestación y niveles elevados de TSI sería preferible la cirugía frente al I¹³¹. En todos estos casos se debe cuantificar TSI precozmente para valorar el posible riesgo de HF, y volver a determinarlo en el tercer trimestre para constatar si mantiene positividad y existe por tanto riesgo de hipertiroidismo neonatal.

En las EG activas durante el embarazo, el posible riesgo de hipof estaría controlado por el tratamiento con ATT de la madre. Se recomienda, sin embargo, estudiar los TSI al finalizar la gestación para alertar del riesgo de hipertiroidismo neonatal.

La ATA⁶ aconseja la determinación en torno a la semana 20-24 y establece unas recomendaciones mucho más genéricas:

- Madre con hipertiroidismo activo.
- Antecedentes de tratamiento con I¹³¹.
- Tiroidectomía previa.
- Neonato previo con hipertiroidismo.

Enfermedad de Graves en el feto

En el caso del feto hay que recordar que a partir de la semana 20 su tiroides alcanza ya la madurez y, consecuentemente, la capacidad de responder al mismo tipo de influencias (ATT y TSI) que el tiroides del adulto. Como resultado de esta circunstancia podemos encontrarnos, en el contexto de la EG de la gestante, tanto hipof como hipof.

Hipotiroidismo fetal

Habitualmente el hipof surge como consecuencia de una sobredosificación relativa de ATT que, si bien puede mantener una situación de normofunción en la madre, origina una clara hipofunción en el feto.

Clinica sugerente. Clínicamente se puede sospechar por la observación de bocio fetal en una ecografía obstétrica y el desarrollo de polihidramnios en una gestante en tratamiento con ATT.

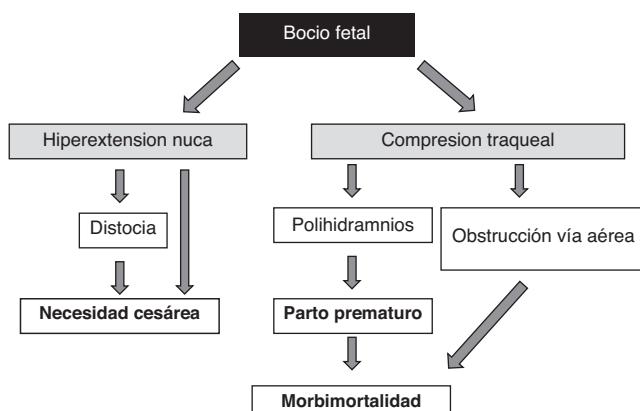


Figura 1 Consecuencias del desarrollo de bocio en el feto.

La presencia de bocio fetal, independientemente de aspectos funcionales, supone un dato de alarma por su efecto masa⁵¹ (fig. 1). Hay que tener en cuenta que el aumento de volumen tiroideo condicionará una hiperextensión de nuca del feto que dificultará su movilidad intrauterina y, como consecuencia, originará una situación de presentación anómala en el momento del parto (distocia hombros, de nalgas, etc.). Aunque no impidiese la adecuada colocación cefálica del feto, esta hiperextensión impediría la adecuada flexión del cuello fetal para el parto originando una presentación de cara. Todas estas situaciones obligarían a la práctica de una cesárea. Sin embargo, no sería esta la principal complicación, la compresión del bocio sobre los inmaduros cartílagos traqueales del feto puede causar una compresión traqueoesofágica. Como resultado se produciría una obstrucción de la vía aérea con el consiguiente riesgo de asfixia; además, la compresión esofágica dificultaría la deglución del líquido amniótico propiciando su acumulación y el desarrollo de polihidramnios, que favorecería el parto prematuro, principal causa de morbilidad neonatal.

Diagnóstico. Para confirmar el hipofF tras los datos de sospecha, la única forma absolutamente fiable es la determinación de HT fetales mediante la realización de una cordocentesis. Se trata de una técnica no exenta de complicaciones (presenta un 2% de riesgo de muerte fetal⁵²) y más compleja que la simple amniocentesis. Sin embargo, la determinación de HT fetales en el líquido amniótico no es fiable y no se correlaciona con la determinación en sangre fetal⁵³; hay que recordar que en el líquido amniótico podemos encontrar HT de origen materno⁵⁴. Las diferentes guías^{6,43} reservan la cordocentesis para cuando se detecte bocio en un feto cuya madre esté tomando ATT y no se pueda establecer con seguridad si se trata de un hiperF o un hipofF, y siempre realizada en un centro experimentado.

Frente a este abordaje, recientemente se está postulando la determinación del compuesto W. Este compuesto es el resultado del metabolismo de las HT fetales. En el feto, a diferencia del adulto, el metabolismo de las HT sigue la vía de la sulfoconjugación formándose diiodotironina sulfato; este compuesto es a su vez metilado en la placenta o en la pared uterina antes de pasar a la circulación materna y formar el compuesto W. El mencionado compuesto está presente en todas las gestantes a partir del desarrollo de la función tiroidea fetal y aumenta progresivamente a lo largo del embarazo para desaparecer tras el parto, por lo

que se le ha propuesto como un marcador de función tiroidea fetal⁵⁵. En este contexto, una inadecuada progresión de las concentraciones del compuesto W en una gestante tratada con ATT puede ser un indicador de desarrollo de hipofF⁵⁶. No obstante, de momento se trata de un método casi experimental.

Tratamiento. La primera medida a adoptar será la supresión de los ATT. Sin embargo, debido a la latencia de los efectos de los ATT una vez suspendidos, se precisa también de la suplementación de HT hasta que el tiroides fetal se recupere totalmente. Puesto que las HT tienen un paso limitado a través de la placenta, se deben administrar por vía intraamniótica. Esta vía, aunque cruenta, es mucho más inocua que la cordocentesis, con un riesgo mínimo de aborto tras la mitad de la gestación⁵⁷.

En cuanto al tratamiento intraamniótico del feto con T4, no existe una pauta terapéutica establecida y los datos de la literatura ofrecen bastante disparidad^{53,58,59}; una reciente revisión⁵¹ de los casos descritos hasta ahora concluye que la dosis media está alrededor de 279 µg de levotiroxina administrados una vez a la semana (durante una a 6 semanas). De esta forma parece que el bocio fetal revierte a las 0,5-2,5 semanas tras la primera dosis. En algunos casos se realizó nueva determinación de HT, mientras que en otros simplemente fueron vigilando la desaparición ecográfica del bocio.

Hipertiroidismo fetal

El hiperF es una complicación rara, puede presentarse hasta en el 1-2% de los hijos de madres con EG actual o pasada, si bien posiblemente sea un cuadro infadiagnosticado^{60,61}.

El desarrollo de hiperF, exceptuando los rarísimos casos de mutaciones del receptor de TSH⁶², puede ser la consecuencia de 2 circunstancias: la existencia de una gestante con EG mal controlada o, más frecuentemente, surgir en el contexto de una gestante con EG curada pregestacionalmente con tratamiento ablativo que mantenga concentraciones elevadas de TSI. Ya se han referido previamente las indicaciones de determinar TSI para conocer el riesgo de hiperF. Un valor de TSI superior en 3 o 5 veces el valor normal^{6,63} supone un riesgo elevado de hiperF.

Clínica sugerente. El desarrollo de bocio fetal es uno de los rasgos más precoces. Además se puede observar taquicardia fetal, edad ósea avanzada, retraso global de crecimiento y craneosinostosis⁶⁴. De forma más grave, puede producirse una insuficiencia cardíaca con hidrops fetal o alteraciones madurativas del desarrollo del sistema nervioso central con retraso mental. Eventualmente se puede producir un parto prematuro⁶⁵.

Diagnóstico. Los signos previamente expuestos no son definitivos; la taquicardia no siempre está presente y la presencia de bocio en la ecografía es un dato común con el hiperF. Si se plantease la duda de si estamos ante un hiperF por efecto de los ATT o ante un hiperF por mal control materno, algunos autores han propuesto un sistema de puntuación basado en datos ecográficos⁶⁶ (tabla 6). Si persistiese la duda, deberemos recurrir a la determinación de HT fetales mediante cordocentesis, tal y como se expuso en el apartado de hipofF. Quizá en un futuro el compuesto W (ya comentado previamente) nos pueda servir en este propósito.

Tratamiento. El tratamiento debe basarse en ATT. En este caso, a diferencia del hipofF, el tratamiento no hay que administrarlo de forma intraamniótica ya que los ATT atraviesan

Tabla 6 Puntuación ecográfica para distinguir hipertiroidismo de hipotiroidismo en bocio fetal

Rasgo ecográfico	Puntos
<i>Frecuencia cardíaca fetal</i>	
Taquicardia	1
Normal	0
<i>Vascularización bocio</i>	
Central	1
Periférica o ausente	0
<i>Movimientos fetales</i>	
Normales	1
Aumentados	0
<i>Maduración ósea</i>	
Acelerada	-1
Normal	0
Retrasada	1
<i>Interpretación de la puntuación</i>	
≥ 2 sugiere hipertiroidismo	
< 2 indica hipotiroidismo	

Adaptada de Huel et al.⁶⁶

la placenta libremente. Si se trata de un hiperF en el contexto de una gestante mal controlada de su EG, simplemente habrá que ajustar el tratamiento de la madre. Si, por el contrario, la madre está normofuncional por tratamiento ablativo previo, y solo el feto presenta la situación de hiperfunción, se administrará a la madre MM/CM comenzando con dosis de 10-20 mg/día. Se debe monitorizar el tratamiento cada 4-5 días según la FC fetal y la evolución del bocio al objeto de no sobredosificar al feto y ocasionar un hipof¹⁰.

Si la madre, al administrarle los ATT, desarrollase un hipotiroidismo, le administraremos levotiroxina que, al no atravesar apenas la placenta, compensará ese hipotiroidismo sin afectar al feto. Esta sería la única circunstancia en la que se podría emplear la pauta combinada.

Enfermedad de Graves en el neonato

En el neonato, la EG durante la gestación puede producir tanto hiper como hipotiroidismo.

Hipertiroidismo neonatal

Lo podemos encontrar en el 1 al 5% de los hijos de gestantes con EG¹⁰. Se presenta cuando la madre padece una EG activa con títulos de TSI elevados en el último trimestre. Durante la gestación el feto se mantiene normofuncional por el efecto de los ATT que recibe la madre. Los ATT tienen una vida media de 24-72 h, por lo que transcurrido ese tiempo dejan de actuar sobre el tiroides fetal que queda expuesto a los TSI maternos que pueden persistir hasta 12 semanas tras el parto.

Se manifiesta como un cuadro de hiperfunción tiroidea e incluso insuficiencia cardíaca, que aparece un par de días tras el parto en un recién nacido inicialmente asintomático.

También puede presentarse en recién nacidos de madres que hayan recibido tratamiento ablativo antes de la gestación y mantengan TSI elevados, en las que se desarrolló un

hiperF no diagnosticado. En estos casos el hipertiroidismo neonatal es una continuación del hiperF; los recién nacidos están afectos gravemente al nacimiento, con bajo peso y aceleración de la maduración ósea.

El tratamiento consistirá en administrar MM/CM a dosis de 0,5- 1 mg/kg peso/día y propanolol 2 mg/kg peso/día³⁶, según la evolución clínica y sabiendo que se trata de una situación transitoria. Hay que tener en cuenta que, eventualmente, los TSI pueden cambiar su perfil funcional y pasar a ser bloqueantes del receptor y desarrollar un hipotiroidismo.

Hipotiroidismo neonatal secundario

En hijos de madres con EG mal controlada podemos encontrar que las concentraciones elevadas de HT a las que han sido expuestos durante la gestación han ocasionado una supresión de la secreción de TSH que origina un hipotiroidismo secundario al nacimiento⁶⁷. Esta situación puede ser transitoria o definitiva por una alteración hipofisaria permanente en la secreción de TSH.

Se deberá suprir al neonato con levotiroxina e ir valorando periódicamente si la TSH recupera su secreción.

También se puede observar hipotiroidismo neonatal transitorio por persistencia de autoanticuerpos maternos bloqueantes del receptor de TSH⁶⁸.

Enfermedad de Graves en la puérpera

Tras el parto puede reaparecer la EG previamente controlada, ya sea pregestacionalmente o durante la gestación. Se estima que hasta un 84% pueden recidivar en el puerperio, en comparación con el 56% de las recidivas de las mujeres que no han tenido un embarazo⁶⁹. Se recomienda, por tanto, determinar las HT maternas a las 6 semanas posparto y continuar hasta un año tras el parto¹⁰.

Si recidiva la EG será preciso el tratamiento médico con MM/CM. Si bien los ATT están presentes en la leche materna, su administración no presenta riesgo durante la lactación, pudiéndose tomar hasta 20-30 mg de MM/CM sin que repercutan en el tiroides del recién nacido⁷⁰. Si que se recomienda tomar los ATT en dosis fraccionadas y siempre tras finalizar la toma de leche.

Se ha sugerido que los TSI presentes en la leche materna, a través de un epitelio gastrointestinal inmaduro del lactante, podrían alcanzar la circulación general del neonato y producir o prolongar un hipertiroidismo neonatal. Sin embargo, no se ha obtenido un grado de evidencia concluyente de que este fenómeno pueda ocurrir en la práctica⁷¹.

Addendum

Con posterioridad al envío de este manuscrito se ha publicado una nueva guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología Norteamérica sobre el *Manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo y posparto* (J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 2543-2565). Las recomendaciones que establecen en el apartado del hipertiroidismo en la gestación no difieren sustancialmente de las expuestas en esta revisión.

Conflict de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lazzarus J. thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. Endocrine Education Inc, South Dartmouth, Octubre 2011 [citado 1 Ago 2012]. Disponible en: www.thyroidmanager.org
2. Gärtnér R. Thyroid diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:501-7.
3. Smallridge RC, Glinoer D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid.* 2005;15:54-9.
4. Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30:774-83.
5. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem.* 2001;38:329-32.
6. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125.
7. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, de Groot LJ, Glinoer D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:S1-47.
8. Galofré JC, Corrales JJ, Pérez B, Cantón A, Alonso N, Pérez A, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica en la gestación. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:85-91.
9. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, et al. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:570-4.
10. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract.* 2010;16:118-29.
11. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:1-8.
12. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol.* 1994;84:946-9.
13. Hooper JM, Stuiver DJ, Orme SM, van Zaane B, Hess K, Gerdes VE, et al. Thyroid dysfunction and fibrin network structure: a mechanism for increased thrombotic risk in hyperthyroid individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1463-73.
14. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ3d. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143:697-706.
15. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2002;109:683-8.
16. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:648-52.
17. Goldman AM, Mestman JH. Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy. *J Thyroid Res [serie en Internet].* 2011; 142413 [11 p]. Julio 2011 [citado 1 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jtr/2011/142413/>
18. Gherman RB, Mestman JH, Satin AJ, Goodwin TM. Intractable hyperemesis, transient hyperthyroidism, and intrauterine growth restriction associated with hyperreactio lutealis. A case report. *J Reprod Med.* 2005;48:553-6.
19. Ginsberg J, Lewanczuk RZ, Honore LH. Hyperplacentosis: a novel cause of hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001;11:393-6.
20. Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, van Sande J, Costagliola S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med.* 1998;339:1823-6.
21. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update.* 2005;11:527-39.
22. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid.* 1999;9:653-7.
23. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet and Gynecol.* 1998;41:597-605.
24. Ohmori N, Tushima T, Sekine Y, Sato K, Shibagaki Y, Ijuchi S, et al. Gestational thyrotoxicosis with acute Wernicke encephalopathy: a case report. *Endocrine J.* 1999;46:787-93.
25. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006;107:337-41.
26. Chattaway JM, Klepser TB. Propylthiouracil versus methimazole in treatment of Graves' disease during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1018-22.
27. Marchant B, Brownlie BEW, Hart DM, Horton PW, Alexander WD. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45: 1187-93.
28. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Clementi M. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during pregnancy. *Birth Defects Res A: Clin Mol Teratol.* 2012;94:612-9.
29. Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;20:695-700.
30. 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 1 Pt 1:90-5.
31. Chen CH, Xirarasagar S, Lin CC, Wang LH, Kou YR, Lin HC. Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: a nationwide population-based study. *BJOG.* 2011;118:1365-73.
32. Clementi M, di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P, et al. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E337-41.
33. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, et al. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2396-403.
34. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *Int J Pediatr Endocrinol [serie en Internet].* 2009;132041 [8 p]. Abril 2009 [citado 1 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.ijpeonline.com/content/2009/1/132041>
35. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.* 2004;10:1018-23.
36. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:871-6.
37. Hayashida CY, Duarte AJ, Sato AE, Yamashiro-Kanashiro EH. Neonatal hepatitis and lymphocyte sensitization by placental transfer of propylthiouracil. *J Endocrinol Invest.* 1990;13:937-41.

38. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3260-7.
39. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1881-2.
40. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid.* 2009;19:673-4.
41. Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med.* 1981;305:1323-6.
42. Sherif IH, Oyan WT, Bosairi S, Carrascal SM. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70:461-3.
43. Negro R, Beck-Peccoz P, Chiovato L, Garofalo P, Guglielmi R, Papini E, et al. Hyperthyroidism and pregnancy. An Italian Thyroid Association (AIT) and Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) joint statement for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:225-31.
44. Hamburger JL. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid.* 1992;2:219-24.
45. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:738-44.
46. Kung AW, Lau KS, Kohn LD. Epitope mapping of TSH receptor-blocking antibodies in Graves' disease that appear during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3647-53.
47. Kung AW, Jones BM. A change from stimulatory to blocking antibody activity in Graves' disease during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:514-8.
48. Ueta Y, Fukui H, Murakami H, Yamanouchi Y, Yamamoto R, Murao A, et al. Development of primary hypothyroidism with the appearance of blocking-type antibody to thyrotropin receptor in Graves' disease in late pregnancy. *Thyroid.* 1999;9:179-82.
49. Laurberg P, Nygaard B, Glinoer D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:584-6.
50. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J, WHO Secretariat. 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;10:1606-11.
51. Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, Brocks V, Feldt-Rasmussen U. Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:396-406.
52. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatkul C, Sirirachotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:719.
53. Ribault V, Castanet M, Bertrand AM, Guibourdenche J, Vuillard E, Luton D, et al. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3731-9.
54. Polk DH. Diagnosis and management of altered fetal thyroid status. *Clin Perinatol.* 1994;21:647-62.
55. Cortelazzi D, Morpurgo PS, Zamperini P, Fisher DA, Beck-Peccoz P, Wu SY. Maternal compound W serial measurements for the management of fetal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:570-8.
56. Vanmiddlesworth L, Vanmiddlesworth NR, Egerman RS, Bush AJ, Ramsey RD, Delmar LP, et al. Thyroid function and 3,3'-diiodothyronine sulfate cross-reactive substance (compound W) in maternal hyperthyroidism with antithyroid treatment. *Endocr Pract.* 2011;17:170-6.
57. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:607-15.
58. Perelman AH, Johnson RL, Clemons RD, Finberg HJ, Clewell WH, Trujillo L. Intrauterine diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:618-21.
59. Vico I, Molina F, Alarcón-Blanco P, Durán S, Azumend G. Large fetal goiter due to placental passage of maternal antithyroperoxidase antibodies. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29:178-80.
60. Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Gruñeiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22:547-53.
61. Luton D, le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6093-8.
62. Kopp P, van Sande J, Parma J, Duprez L, Gerber H, Joss E, et al. Brief report: congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med.* 1995;332:150-4.
63. McNab T, Ginsberg J. Use of anti-thyroid drugs in euthyroid pregnant women with previous Graves' disease. *Clin Invest Med.* 2005;28:127-31.
64. Polak M. Thyroid disorders during pregnancy: impact on the fetus. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 Suppl 1:97-101.
65. Polak M, van Vliet G. Therapeutic approach of fetal thyroid disorders. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:1-5.
66. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:412-20.
67. Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder JJ, Wiedijk BM, Vulsm T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5851-7.
68. Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, Shibayama K, Fukushi M, Ishikawa N, et al. The mechanisms of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. *Pediatr Res.* 1997;42:214-8.
69. Rotondi M, Cappelli C, Pirali B, Pirola I, Magri F, Fonte R, et al. The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3985-8.
70. Azizi F, Hedayati M. Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:493-6.
71. Törnhage CJ, Grankvist K. Acquired neonatal thyroid disease due to TSH receptor antibodies in breast milk. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:787-94.