

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



PROTOCOLOS SEGO

Enfermedad tiroidea y gestación (actualizado julio 2013)



Thyroid disease and its management (updated July 2013)

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Introducción

Las enfermedades tiroideas son la segunda alteración endocrina en las mujeres en edad reproductiva después de la diabetes, por lo que es frecuente la asociación entre gestación y disfunción tiroidea.

En este sentido conocemos que^{1,2}:

- Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo pueden tener su primera manifestación durante el embarazo.
- El embarazo influye en la normal función de la tiroides.
- Las disfunciones tiroideas pueden afectar la fertilidad de la mujer, el curso del embarazo establecido, la salud fetal y el estado materno y del recién nacido en el posparto.
- La función tiroidea materna y la fetal están íntimamente ligadas.
- Los cambios gravídicos pueden simular en ocasiones la sintomatología de las alteraciones tiroideas.
- Cuadros gestacionales como la hiperémesis gravídica o la mola hidatiforme pueden alterar también la función tiroidea.

Debido a esta influencia recíproca entre gestación y enfermedad tiroidea, es necesaria una buena comunicación entre el endocrinólogo y el obstetra.

Fisiología

En la [tabla 1](#) se pueden observar los cambios de la función tiroidea tanto en gestaciones normales como en embarazos complicados con enfermedad tiroidea.

Con respecto al paso transplacentario de las diferentes hormonas tiroideas y de distintas medicaciones que se emplean en el tratamiento de las enfermedades tiroideas hay que señalar lo siguiente³:

- TSH materna: no atraviesa la placenta.
- Hormona tiroxina (T4)-triyodotironina (T3) maternas: solo pequeñas fracciones atraviesan la placenta.
- TRH, yodo, TSI, TBI: cruzan la placenta.
- Tionamidas (propiltiouracilo [PTU] y metimazol): cruzan la placenta.
- β -bloqueantes adrenérgicos: cruzan la placenta.

La tiroides fetal comienza a concentrar yodo desde la semana 10-12² y tiene el control hipofisario mediante la TSH desde la semana 20 de gestación.

Hipotiroidismo

El embarazo influye de forma notable en la función de la glándula tiroidea. Para alcanzar el incremento de la actividad metabólica que requiere este periodo, la tiroides debe aumentar la producción de hormona tiroidea en un 50%, por lo que el aporte de yodo en la dieta debe también incrementarse en un 50% respecto a las recomendaciones preconcepcionales. El tamaño de la glándula se incrementa en un 10% en las gestantes con un aporte de yodo adecuado en la dieta, y entre un 20 y un 40% en las gestantes con una dieta pobre en yodo, dando lugar a la aparición de bocio⁴.

En resumen, el embarazo es una prueba de estrés para la tiroides. Una tiroides que funciona con normalidad y tiene un aporte de yodo adecuado se adapta a las nuevas necesidades aumentando la producción hormonal. En gestantes con una reserva tiroidea limitada previa (tiroidectomía parcial, radioterapia cervical, hipotiroidismo subclínico previo a la gestación, etc.) o en caso de una dieta deficitaria en yodo, el

Correo electrónico: sego@sego.es.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2014.11.003>

0304-5013/© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 Cambios en la función tiroidea en gestaciones normales o afectas de enfermedad tiroidea

| | TSH | T4 libre | Índice T libre | T4 total | T3 total | RT3U |
|-----------------|-----|----------|----------------|----------|----------|------|
| Normal | = | = | = | ↑ | ↑ | ↓ |
| Hipertiroidismo | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ o = | ↓ |
| Hipotiroidismo | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ o = | ↑ |

embarazo puede dar lugar a la aparición de un hipotiroidismo.

Diagnóstico

En ausencia de raras excepciones (tumor hipofisario secretor de TSH, hipotiroidismo central con TSH biológicamente inactiva, etc.), se define hipotiroidismo primario materno ante la presencia de TSH elevada durante el embarazo.

La hCG producida por la placenta tiene un comportamiento biológico similar a la TSH, estimulando la función tiroidea desde etapas precoces del embarazo. El rango normal de referencia de la TSH durante la gestación, bajo la influencia de la hCG, es inferior al rango normal de referencia de la TSH fuera del embarazo. Por ello es muy importante utilizar valores de referencia para TSH específicos para cada trimestre de gestación (tabla 2).

El hipotiroidismo materno tiene efectos adversos graves sobre el feto y se asocia a un aumento de la morbimortalidad perinatal. La gestante con hipotiroidismo no tratada tiene mayor riesgo de complicaciones obstétricas, como preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, hemorragia posparto y recién nacido de bajo peso. Especialmente preocupante es la relación encontrada en distintas publicaciones entre el hipotiroidismo clínico inadecuadamente tratado en el embarazo y alteraciones en el neurodesarrollo del cerebro fetal, con más probabilidad de tener un hijo con alteración del desarrollo neurológico y con puntuaciones más bajas en los test de inteligencia realizados en la infancia⁵. El tratamiento con levotiroxina en estas pacientes, iniciado idealmente en el primer trimestre de gestación, ha demostrado disminuir los riesgos asociados al hipotiroidismo en este periodo. Por ello, las gestantes con hipotiroidismo deben recibir tratamiento con hormona tiroidea para normalizar los valores de TSH, idealmente en el primer trimestre de gestación⁶.

Por esta razón se recomienda que la identificación de gestantes con hipotiroidismo tenga lugar durante la visita prenatal o en el momento del diagnóstico del embarazo.

Cuando encontramos una TSH elevada debemos determinar la hormona tiroidea T4 libre (T4L) para clasificar a la gestante como hipotiroidismo clínico si la T4L está disminuida, o hipotiroidismo subclínico si la T4L es normal. La distinción entre hipotiroidismo clínico y subclínico es importante, ya que en todos los trabajos publicados los efectos

Tabla 2 Rangos normales de referencia para tirotrópina durante la gestación

| Trimestre | TSH, mUI/l |
|-----------|------------|
| Primero | 0,1-2,5 |
| Segundo | 0,2-3,0 |
| Tercero | 0,3-3,0 |

sobre la madre y el feto atribuibles a la enfermedad tiroidea durante el embarazo son más consistentes para el hipotiroidismo clínico que para el subclínico.

Clínica

Los síntomas clásicos del hipotiroidismo son consecuencia de una reducción de la actividad metabólica. Por ello, la gestante con hipotiroidismo puede presentar astenia, estreñimiento, intolerancia al frío, calambres musculares, caída del cabello, piel seca, reflejos tendinosos con fase de reposo prolongada y síndrome del túnel carpiano. Se estima que un tercio de las gestantes con hipotiroidismo tiene los síntomas clásicos, otro tercio tiene clínica moderada, y el resto de las pacientes están asintomáticas, a pesar de existir una alteración funcional evidente⁷.

Etiología

Tiroiditis de Hashimoto

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) (en casi todos los pacientes) y anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-TG) (50-70% de los pacientes)². Su prevalencia en mujeres en edad genésica es del 8-10%. Sin embargo, el 75-80% de las pacientes con tiroiditis de Hashimoto están eutiroideas².

Hipotiroidismo postratamiento ablativo

El hipotiroidismo secundario al tratamiento ablativo del hipertiroidismo, tanto con cirugía como con ¹³¹I, es la segunda causa de hipotiroidismo en mujeres en edad gestante.

Fármacos

- Antitiroideos: tionamidas, yoduros, litio.
- Inductores enzimáticos que aceleran el aclaramiento de tiroxina²: carbamacepina, fenitoína, rifampicina.
- Amiodarona. Inhibe la conversión de T4 en T3 y puede interferir en la acción de la T3².
- Hidróxido de aluminio, colestiramina, sulfato ferroso y sucralfato pueden alterar la absorción intestinal de levotiroxina².
- Inmunomoduladores: interferón α y β , interleucina 2.

Déficit de yodo

Importante en zonas endémicas de déficit de yodo, como es España. Muchas gestantes son clínicamente eutiroideas, pero presentan hipotiroidismo subclínico. El diagnóstico se realiza con la determinación de yodurias en orina de 24 h.

Otras causas

Tiroiditis aguda (supurativa, piógena o bacteriana), tiroiditis subaguda dolorosa (granulomatosa, de células gigantes o de

De Quervain), tiroiditis silente indolora o linfocitaria transitoria (tiroiditis posparto [TP]).

Manejo

Hipotiroidismo pregestacional

Los requerimientos de levotiroxina aumentan precozmente, hacia las 4-6 semanas de embarazo, estabilizándose hacia las 16-20 semanas. Por ello es importante el consejo prenatal a las mujeres hipotiroideas en edad fértil.

Se debe aconsejar a estas pacientes un estudio preconcepcional de la función tiroidea, y ajustar el tratamiento de levotiroxina para alcanzar niveles de TSH por debajo de 2,5 mUI/l en aquellas mujeres que planean un embarazo.

Otros autores afirman que si el tratamiento de sustitución es de larga duración y se ha ajustado antes del embarazo, para mantener la TSH inferior a 2,5 mUI/l no suele precisarse aumento de la dosis⁸, y que cuando la causa del hipotiroidismo es la ablación de la tiroides, el 75% de las pacientes requieren aumento de dosis, frente al 47% de aquellas pacientes con hipotiroidismo secundario a una tiroiditis de Hashimoto⁹.

Es conveniente tratar el hipotiroidismo subclínico, especialmente si los anticuerpos antitiroideos son positivos, ya que en este caso es más frecuente la evolución a hipotiroidismo franco.

Para ajustar la dosis se deben reevaluar los niveles de hormonas tiroideas cada 4 semanas hasta las 16-20 semanas, y al menos una vez entre las 26 y 32 semanas. El objetivo es mantener los niveles de TSH dentro del rango normal para cada trimestre de la gestación (tabla 2).

Se recomienda separar 4-6 h la toma de levotiroxina de algunos suplementos como carbonato cálcico, sulfato ferroso o hidróxido de aluminio, ya que disminuyen la absorción de aquella. La ingesta de levotiroxina debe hacerse con el estómago vacío un mínimo de 30 min antes del desayuno.

Tras el parto se debe reducir la dosis de levotiroxina a aquella preconcepcional, y reevaluar los niveles de TSH 6 semanas después.

Mujeres eutiroideas con anticuerpos antitiroideos positivos

Aquellas mujeres con autoinmunidad conocida previamente al embarazo pero con función tiroidea normal tienen mayor riesgo de evolución a hipotiroidismo en la gestación. Por ello se deben reevaluar mediante determinación de TSH cada 4 semanas hasta la 16-20, y al menos una vez entre las semanas 26 y 32⁴.

Las mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos tienen un mayor riesgo de desarrollar una TP. Por eso, se recomienda reevaluar la función tiroidea tras el parto.

Mujeres sin enfermedad tiroidea conocida previa

Cribado de disfunción tiroidea

Existe una conocida controversia entre distintas sociedades científicas, ginecológicas y endocrinológicas respecto a la recomendación o no de que se realice un cribado universal para la detección de disfunción tiroidea durante la gestación. La guía de la American Thyroid Association de 2011⁴, así como la de la Endocrine Society de 2007⁶, recomiendan el cribado selectivo de pacientes de riesgo en la visita antenatal o en el

Tabla 3 Pacientes con riesgo de disfunción tiroidea en el embarazo

| |
|---|
| Historia personal de disfunción tiroidea, bocio o cirugía de tiroides |
| Historia familiar de disfunción tiroidea |
| Pacientes con anticuerpos antitiroideos u otra enfermedad autoinmune |
| Clínica de hipotiroidismo |
| Diabetes tipo 1 |
| Infertilidad o antecedente de aborto o parto pretérmino |
| Radioterapia previa sobre cabeza o cuello |
| IMC > 40 kg/m ² |
| Edad igual o superior a 30 años |
| Mujeres tratadas con amiodarona, litio o expuestas a contrastes radiológicos yodados en las 6 semanas previas |
| Embarazada en zonas con yododeficiencia en la dieta |

momento del diagnóstico del embarazo si no se ha realizado antes. Se consideran pacientes de riesgo aquellas que presentan alguna de las condiciones detalladas en la tabla 3. Sin embargo, estudiar solo a las mujeres embarazadas de alto riesgo podría dejar sin diagnóstico a cerca de un tercio de las mujeres con un hipotiroidismo clínico.

Aunque varios estudios asocian el hipotiroidismo subclínico durante el embarazo con problemas obstétricos y problemas neurocognitivos en los hijos de estas pacientes, no hay evidencia del posible beneficio de su tratamiento con tiroxina. Sin embargo, existe un acuerdo generalizado sobre la necesidad del tratamiento del hipotiroidismo clínico durante la gestación y los riesgos que podría ocasionar la abstención terapéutica. Por tratarse de una enfermedad frecuente, de fácil diagnóstico y para la que se dispone de un tratamiento efectivo y exento de riesgos, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia recomiendan que se evalúe precozmente (antes de la semana 10 de gestación) la función tiroidea a todas las mujeres embarazadas¹⁰. Para ello se aconseja realizar determinación de TSH en suero antes de la semana 10 de gestación. Ante una TSH elevada, pediremos una determinación de T4L.

Podremos encontrarnos las siguientes situaciones:

Hipotiroidismo subclínico

- **Definición:** TSH > 2,5 mUI/l y < 10 mUI/l asociada a T4L normal.

- **Prevalencia:** 2-3% de las embarazadas.

La gestante con hipotiroidismo subclínico no tratada tiene más riesgo de desarrollar complicaciones como preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, hemorragia posparto o recién nacido de bajo peso, así como de tener un hijo con alteración del desarrollo neurológico o con puntuaciones más bajas en las pruebas de inteligencia realizadas en la infancia. Esto ha sido documentado en mujeres con hipotiroidismo subclínico y anticuerpos antitiroideos positivos.

En estudios retrospectivos el tratamiento con levotiroxina en este grupo de pacientes disminuye el riesgo de complicaciones obstétricas, pero no se ha demostrado que modifique el desarrollo neurológico a largo plazo de la descendencia. Sin

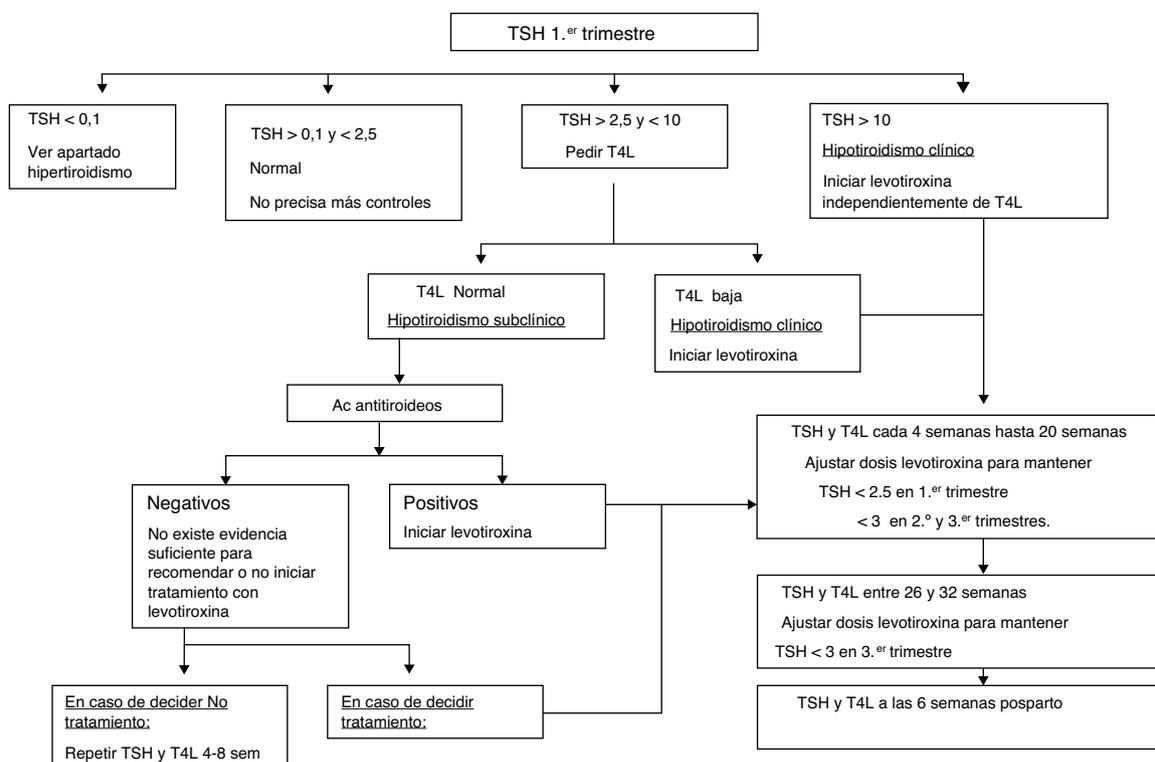


Figura 1 Protocolo de actuación tras el cribado de la disfunción tiroidea realizado en el primer trimestre de la gestación.

embargo, dado que existe un potencial beneficio de tratar a estas pacientes, y dado que la medicación no conlleva riesgo para el feto, la mayoría de los autores aconsejan el tratamiento con levotiroxina en estas mujeres. No obstante, es necesario evaluar el beneficio de este tratamiento con ensayos clínicos diseñados con este fin⁶.

Si los anticuerpos anti-tiroideos son negativos, no hay evidencia ni a favor ni en contra del tratamiento. *La mayoría de los autores recomiendan también el tratamiento de gestantes con hipotiroidismo subclínico con anticuerpos anti-tiroideos negativos.*

Hipotiroidismo clínico

- **Definición:** $TSH > 2,5$ mUI/l asociada a T4L baja o $TSH > 10$ con independencia de los niveles de T4L.
- **Prevalencia:** 0,3-0,5% de los casos diagnosticados por primera vez en el embarazo.

El tratamiento siempre está indicado.

Dosis de hormonas tiroideas

Hipotiroidismo clínico: iniciar tratamiento con levotiroxina (2-2,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{día}$) a dosis altas durante la primera semana, para normalizar rápidamente la función tiroidea, especialmente si el diagnóstico se efectúa durante el primer trimestre. Posteriormente reducir la dosis a 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y reevaluar la TSH cada 4-6 semanas para ajustar dosis hasta la semana 20 y al menos una vez entre la 26 y la 32.

Hipotiroidismo subclínico: iniciar tratamiento con levotiroxina a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y reevaluar la TSH cada 4-6 semanas para ajustar dosis hasta la semana 20 y al menos una vez entre la 26 y la 32.

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de TSH dentro del rango normal para el embarazo, ajustados por trimestre (tabla 2).

Tras el parto, la paciente con hipotiroidismo subclínico diagnosticado en el embarazo suspenderá el tratamiento con levotiroxina y su función tiroidea deberá ser reevaluada 6 semanas después. La paciente con un hipotiroidismo franco diagnosticado durante el embarazo deberá reducir la dosis de levotiroxina en un 30% y reevaluar los niveles de TSH 6 semanas después.

En la figura 1 se sintetiza el protocolo de actuación que recomendamos tras el cribado de disfunción tiroidea en el primer trimestre de la gestación, basado en la guía de la American Thyroid Association para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo y el puerperio⁴. Debe llevarse a cabo de manera conjunta entre obstetras y endocrinólogos.

Prevención de la deficiencia de yodo⁴

Durante el embarazo se debe aumentar la ingesta de yodo para que la tiroides materna pueda aumentar la síntesis de hormonas y la tiroides fetal pueda producirlas.

La yododeficiencia materna en la dieta tiene como resultado la incapacidad de la tiroides materna de incrementar su producción hormonal, y la deficitaria producción fetal de hormona tiroidea. La síntesis deficitaria de hormonas tiroideas provoca un incremento de la TSH materna y fetal, que actúa sobre la tiroides estimulando su crecimiento, y dando lugar a la aparición de bocio materno y fetal.

La deficiencia de yodo durante el embarazo se asocia a un aumento de la mortalidad perinatal, abortos, fetos muertos

anteparto, bajo peso al nacer y alteraciones del neurodesarrollo.

A pesar del uso creciente de sal yodada, durante el embarazo esto no es suficiente para cubrir los requerimientos de yodo de la madre y el feto para una adecuada síntesis de hormonas tiroideas.

En los casos en que tengamos dudas de si la ingesta de yodo está siendo adecuada, disponemos de una test para evaluarlo. Se trata de la medición de la concentración de yodo en orina de 24 h. Cuando la ingesta de yodo diaria es adecuada, la concentración de yodo en orina de 24 h debería estar entre 150-250 $\mu\text{g/l}$.

Las mujeres en edad de procrear deberían tener una ingesta media de yodo de 150 $\mu\text{g/día}$. En el periodo preconcepcional y durante el embarazo y la lactancia, las pacientes deben incrementar la ingesta de yodo a 250 $\mu\text{g/día}$. Durante toda la lactancia materna se debe mantener una ingesta de yodo de 250 $\mu\text{g/día}$, para asegurar que la leche materna aporta 100 μg de yodo al día al lactante. Para lograr este aporte diario de yodo se recomienda complementar la dieta con la administración, una vez al día, de suplementos nutricionales de yodo desde la visita preconcepcional a todas las mujeres, excepto a aquellas con hipertiroidismo activo no controlado.

Dosis recomendada de yoduro potásico:

- Mujeres que planifican la gestación: 100 $\mu\text{g/día}$.
- Embarazo y lactancia: 150-200 $\mu\text{g/día}$.
- Si la gestación es múltiple: 300 $\mu\text{g/día}$.
- La dosis nunca debería ser superior a 500 $\mu\text{g/día}$.

Hipertiroidismo o tirotoxicosis

Definición

La tirotoxicosis se define como el síndrome clínico de hipermetabolismo e hiperactividad resultante del aumento en suero de T4 y/o T3¹¹.

Las causas más frecuentes de hipertiroidismo en el embarazo son la enfermedad de Graves y el hipertiroidismo gestacional. La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo autoinmune en la sociedad, apareciendo en el 0,1-1% (0,4% clínica y 0,6% subclínica) de todos los embarazos y pudiéndose diagnosticar por primera vez en el embarazo o como episodio recurrente de una historia pasada de hipertiroidismo^{12,13}. El hipertiroidismo gestacional se diagnostica en el 1-3% de todas las gestaciones, dependiendo del área geográfica, y es la causa más frecuente de hipertiroidismo en el embarazo¹⁴.

Diagnóstico

Clínico

El cuadro clínico de la tirotoxicosis se caracteriza por una hiperactividad generalizada: nerviosismo, insomnio, temblor, taquicardia, palpitaciones, aumento del número de deposiciones, hipertensión arterial, aumento de la sudoración, intolerancia al calor, pérdida ponderal, onicolisis, miopatía proximal y linfadenopatía. La enfermedad de Graves añade: exoftalmos y dermatopatía (mixedema pretibial).

Debemos sospechar un posible hipertiroidismo en aquellas gestantes que asocien pérdida o falta de ganancia ponderal y

taquicardia en reposo (> 100 lpm) que no disminuye con la maniobra de Valsalva^{1,2}.

Analítico

La confirmación diagnóstica es la determinación analítica de un aumento sérico de T4-T3 con descenso de TSH^{1,2}. Valores de TSH $< 0,05$ $\mu\text{U/ml}$ son diagnósticos de hipertiroidismo en ausencia de causa productora de hipotiroidismo secundario (enfermedad hipofisaria², hipotalámica, etc.). En las pocas ocasiones en que hay descenso de TSH con T4 normal, se debe determinar la T3².

El estudio inicial para confirmar un hipertiroidismo debe incluir las determinaciones de TSH y T4L. En los casos en el límite de la normalidad se recomienda repetir la analítica en el plazo de 3-4 semanas, pues tanto la madre como el feto toleran bien esta situación².

Hay que recordar que los niveles de TSH están disminuidos en el primer trimestre de la gestación (hasta 0,03 mIU/ml) como respuesta fisiológica al estímulo de la hCG sobre el receptor de TSH, con un pico de los niveles de hCG entre las semanas 7 a 11 de gestación¹⁵.

Diagnóstico diferencial

Ante la presencia de valores disminuidos o indetectables de TSH y aumento de la T4 debe hacerse el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Graves y el hipertiroidismo gestacional.

- *Enfermedad de Graves*: presenta frecuentemente, además de la clínica común, bocio y exoftalmos. El hallazgo de unos anticuerpos antitiroideos estimulantes frente al receptor de TSH (TSI) positivos y un aumento de la T3 total nos confirmará el diagnóstico. Los anti-TPO son positivos en un 75-80% de las pacientes con enfermedad de Graves.
- *Hipertiroidismo gestacional*: hipertiroidismo transitorio, limitado a la primera parte del embarazo, en ausencia de anticuerpos antitiroideos. Puede asociarse a hiperémesis gravídica (con pérdida de peso, deshidratación y cetonuria), y más infrecuentemente a otras situaciones asociadas a tirotoxicosis inducidas por hCG, como la gestación múltiple, la mola hidatiforme o el coriocarcinoma^{16,17}.

No se recomienda la realización de una ecografía de tiroides, ni un escáner con yodo radiactivo en el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo en el embarazo.

Manejo

- *Enfermedad de Graves*: un mal control de la función tiroidea se asocia con complicaciones obstétricas como abortos, hipertensión inducida por el embarazo, prematuridad, crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacimiento y muerte fetal. Y en la madre, con complicaciones médicas como la crisis tirotóxica, con una mortalidad del 20-25%, y la insuficiencia cardíaca congestiva¹⁸. Por tanto, toda gestante diagnosticada de enfermedad de Graves debe recibir tratamiento antitiroideo.
- *Hipertiroidismo gestacional*: depende de la severidad de los síntomas. En mujeres con hiperémesis gravídica lo principal es controlar los vómitos y la deshidratación con sueroterapia intravenosa e ingreso hospitalario. No están indicados los fármacos antitiroideos, ya que los niveles de T4

vuelven a la normalidad entre las semanas 14 y 18 de gestación y no se ha demostrado una mejora en los resultados obstétricos tras su administración¹⁹ (nivel de evidencia Ia).

Tratamiento preconcepcional

Lo idóneo es establecer el diagnóstico y el tratamiento antes de la gestación. Esto permite el uso de isótopos radiactivos en su diagnóstico y el tratamiento con ¹³¹I y/o cirugía con menor riesgo. Los resultados gestacionales son mejores con tratamiento y normalización previos al embarazo que cuando se tratan inicialmente durante la gestación².

El momento óptimo para el embarazo es cuando se haya conseguido una función tiroidea normal. Por tanto, se aconseja el control pregestacional de toda mujer con enfermedad de Graves, recomendándose el uso de anticonceptivos hasta el control de la enfermedad.

Las 2 vías terapéuticas aconsejables son:

Terapia ablativa

- Cirugía: si desea embarazo en un periodo menor a 2 años y presenta títulos altos de anticuerpos TSI.
- Ablación con ¹³¹I: se recomienda realizar un test de embarazo 48 h antes de este tratamiento para evitar la exposición de yodo al feto. Tras el tratamiento ablativo con ¹³¹I se aconseja posponer el embarazo hasta la normalización de la función tiroidea, que suele requerir entre 4 y 6 meses⁷.

Fármacos antitiroideos: metimazol o propiltiouracilo

Se debe aconsejar sobre la necesidad de mantener el tratamiento antitiroideo durante el embarazo (con las recomendaciones que se explican más adelante) y la necesidad de controles periódicos de los niveles hormonales (nivel de evidencia Ia).

Tratamiento durante la gestación

Fármacos antitiroideos. Tionamidas: metimazol y propiltiouracilo

Son los más aconsejados para el tratamiento del hipertiroidismo en el embarazo, ya que ambos inhiben con una eficacia similar la síntesis de hormona tiroidea.

Dosis

Las dosis de PTU y metimazol son 10:1 a 15:1 (100 mg de PTU = 7,5 a 10 mg de metimazol). La dosis de inicio depende de la severidad de los síntomas y el grado de hipertiroidismo. En general se aconseja empezar con dosis de metimazol de 5-15 mg/día y de PTU de 50-300 mg/día dividida en diferentes tomas.

Debido a que metimazol y PTU atraviesan la placenta, para evitar efectos deletéreos sobre el feto el objetivo debe ser mantener unos niveles de T4 justo en el límite superior de la normalidad utilizando la mínima dosis posible de fármacos antitiroideos. Para ello se debe medir la T4L y la TSH cada 2-4 semanas al inicio del tratamiento, y cada 4-6 semanas cuando la paciente esté eutiroidea^{12,20,21}. No se recomienda la monitorización de la T3 en el manejo de la enfermedad de Graves.

Hay que tener especial cuidado con la sobredosificación de fármacos antitiroideos para evitar la tirotoxicosis materna y el bocio e hipotiroidismo fetal^{2,20}.

En el primer trimestre de gestación, algunas mujeres con enfermedad de Graves experimentan una exacerbación de los síntomas. Después, en el segundo y tercer trimestre se produce una mejora de los síntomas y suele disminuirse la dosis de antitiroideos, llegando a suprimirse el fármaco en un 20-30% de los casos hacia las semanas 32-36 de gestación^{2,22}. La excepción son las mujeres con niveles altos de anticuerpos, en las que se mantendrá la terapia hasta el momento del parto²³ (nivel de evidencia Ib).

La combinación de tionamidas con levotiroxina para asegurar el aporte hormonal al feto no está justificada^{2,22,24,25}.

Efectos secundarios

Los más frecuentes son las reacciones alérgicas, como el rash cutáneo²⁶. Más rara (< 1%), aunque potencialmente grave, es la aparición de agranulocitosis, generalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento. Se debe avisar a la paciente de que ante la aparición de fiebre alta y dolor de garganta debe acudir a Urgencias informando de que está en tratamiento con antitiroideos. Si el hemograma detecta neutropenia o pancitopenia se debe ingresar a la paciente, suspender las tionamidas y planificar de forma individualizada el manejo posterior.

La exposición a metimazol puede producir malformaciones congénitas, fundamentalmente aplasia cutis y el «síndrome de embriopatía por metimazol», que incluye atresia esofágica y de coanas y facies dismórfica, por lo que se desaconseja su uso durante el primer trimestre de embarazo.

El PTU se ha relacionado con hepatotoxicidad en cualquier momento del tratamiento, por lo que se recomienda hacer una monitorización de las enzimas hepáticas y limitar su uso al primer trimestre de gestación²⁷.

Por tanto, la pauta más aconsejada es la administración de PTU en el primer trimestre, seguida de metimazol en el segundo y tercer trimestre.

β-bloqueantes. Propranolol

Se utilizan para el control de los síntomas hipermetabólicos producidos por las hormonas tiroideas, sobre todo la taquicardia²⁰.

La dosis empleada de propranolol suele ser 20-40 mg/8-12 h, hasta conseguir una frecuencia cardíaca de 80-90 lpm². Esta dosis debe disminuirse cuando se vayan controlando los síntomas, y suele retirarse a las 2-6 semanas del inicio.

Tratamientos prolongados con propranolol se han asociado a crecimiento intrauterino retardado, bradicardia fetal e hipoglucemia^{2,28}.

Yoduro

Se utiliza generalmente en el preoperatorio de la tiroidectomía en una solución saturada de yoduro potásico (50-100 mg/día) para bloquear la liberación de hormona tiroidea por la tiroides⁹.

Su empleo durante 7-10 días parece seguro y algunas veces beneficioso en pacientes con tirotoxicosis severa⁹. El

tratamiento no debe superar las 2 semanas. Su uso crónico afecta al feto, induciendo bocio e hipotiroidismo^{2,20}.

En el caso de que se administre de forma accidental ¹³¹I a una gestante se debe administrar yoduro para bloquear la tiroidea y añadir tiamida. Para ser eficaz, el tratamiento debe ser instaurado en el margen de 7-10 días tras el accidente².

Tiroidectomía

Procedimiento reservado para las pacientes que no respondan al tratamiento médico necesitando altas dosis (metimazol de 30 mg/día o PTU de 450 mg/día), presenten alergias o no toleren los fármacos antitiroideos¹. Se aconseja realizar la cirugía en el segundo trimestre de la gestación (nivel de evidencia Ia).

La cirugía no se debe recomendar sin estudio ecográfico completo y punción con aguja fina, para descartar malignidad. Además, se debe realizar una determinación de los niveles de anticuerpos en suero para asesorar sobre el potencial riesgo de hipertiroidismo fetal²⁹.

Se aconseja una preparación corta con betabloqueantes y yoduro potásico en solución (50-100 mg/día)²⁹.

Los efectos secundarios del tratamiento son: hipotiroidismo, hipoparatiroidismo (1-2%) y la lesión del nervio laríngeo recurrente (1-2%). En general, se considera que la tiroidectomía tiene un mayor riesgo que en las pacientes no gestantes²⁴.

¹³¹I

Está contraindicado durante el embarazo. Se debe contraindicar la gestación hasta 6 meses después del tratamiento con ¹³¹I²² (nivel de evidencia Ia).

Consideraciones sobre el ¹³¹I:

- Algunos autores afirman que en exposiciones accidentales antes de la semana 10 de embarazo no se han publicado anomalías fetales³⁰, pues no ha comenzado su función tiroidea hasta esos momentos⁹.
- Si la exposición es posterior a la semana 10, existe mayor riesgo de aparición de hipotiroidismo congénito, por lo que algunas guías valoran una posible interrupción del embarazo²⁴.
- La lactancia está contraindicada hasta pasados 120 días del final del tratamiento.
- En caso de exposición accidental al ¹³¹I, se puede intentar el tratamiento con altas dosis de yodo con la intención de bloquear la tiroidea³⁰. Se puede añadir también PTU durante 10 días⁹.

Monitorización de anticuerpos

Las indicaciones para solicitar una determinación de anticuerpos TSI tras una terapia ablativa, ya sea farmacológica o quirúrgica, son (nivel de evidencia IIa):

- Madre con hipertiroidismo activo.
- Historia previa de tratamiento con yodo radiactivo.
- Historia previa de un hijo con hipertiroidismo.

- Tiroidectomía previa al embarazo.
- Niveles previos elevados de anticuerpos.

Unos títulos altos de anticuerpos TSI entre las semanas 22-26 de gestación son un factor de riesgo para desarrollar hipertiroidismo fetal o neonatal, ya que la concentración de anticuerpos empieza a disminuir hacia la semana 20 de gestación de forma fisiológica^{31,32}. La prevalencia de hipertiroidismo fetal o neonatal es del 1-5% de todas las mujeres con historia actual o pasada de enfermedad de Graves y está asociada a un aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal si no se trata. Por tanto, la determinación de TSI entre las semanas 24 y 28 es útil para detectar las gestaciones de riesgo (nivel de evidencia Ib).

Control fetal

El bienestar fetal puede verse comprometido ante la presencia de títulos elevados de anticuerpos TSI, hipertiroidismo no controlado y preeclampsia³³⁻³⁵.

Mediante ecografía pueden detectarse signos de hipertiroidismo fetal, como taquicardia (< 170 lpm persistente durante 10 min), crecimiento intrauterino restringido, presencia de bocio fetal (el signo ecográfico más precoz de disfunción tiroidea), maduración ósea acelerada, signos de insuficiencia cardíaca congestiva e hidropesía fetal^{12,31,35,36}.

Por tanto, se recomienda la realización de ecografías seriadas durante el embarazo en gestantes con enfermedad de Graves, sobre todo en aquellas con niveles altos de anticuerpos, para valorar el crecimiento fetal, la cantidad de líquido amniótico, la presencia de malformaciones y la función cardíaca y la tiroidea fetales.

La indicación de cordocentesis se debe reservar para casos extremos, cuando se detecte ecográficamente un bocio fetal en mujeres en tratamiento con tiamidas para determinar si el feto está hipo o hipertiroideo^{31,37}. La presencia de anticuerpos TSI positivos no es una indicación para la realización de cordocentesis³¹ (nivel de evidencia Ib).

Tratamiento intraparto

Durante el parto no existen riesgos especiales. Las exacerbaciones, incluida la crisis tirotóxica, son más frecuentes tras el parto.

A todos los recién nacidos de madres con enfermedad de Graves se les debe realizar una analítica para evaluar la presencia de disfunción tiroidea e instaurar tratamiento lo antes posible si fuese necesario (nivel de evidencia Ib).

Tratamiento posnatal

Cuando la causa del hipertiroidismo es autoinmune, el cuadro tiende a empeorar tras el parto.

Si no está determinada la causa, el posparto es un buen momento para estudiar de forma adecuada a la paciente y dar un tratamiento definitivo.

Se debe evaluar al recién nacido para descartar bocio e hipertiroidismo transitorio.

Lactancia

El uso moderado de tionamidas durante la lactancia es seguro, aunque se detecte en pequeñas cantidades en la leche materna.

Se recomienda la administración de metimazol como primera opción debido a la hepatotoxicidad de PTU.

Las tionamidas deben administrarse en dosis divididas varias veces al día, y la toma debe realizarse preferiblemente después de que el neonato haya lactado³⁸ (nivel de evidencia ia).

Tratamiento de la crisis tirotóxica

Es una verdadera urgencia médica. Ocurre en el 1% de los pacientes con hipertiroidismo y presenta una mortalidad del 25%.

Clínicamente suelen presentar fiebre, taquicardia desproporcionada para la fiebre, cambios mentales (agitación, convulsiones), vómitos, diarreas y arritmia cardíaca.

Se debe sospechar ante toda paciente con fiebre y estado mental alterado, se conozca o no su antecedente de hipertiroidismo³⁹.

Suelen presentar un antecedente de infección, cirugía o parto.

El diagnóstico puede ser difícil. Por tanto, cuando se sospeche una crisis tirotóxica, se debe realizar una determinación hormonal (T4, T3, TSH) e iniciar el tratamiento sin esperar la confirmación.

Tratamiento de ataque de la crisis tirotóxica

- Dosis de carga: PTU 600-800 mg oral o metimazol 60-100 mg vía rectal.
- Dosis de mantenimiento: PTU 150-200 mg/4-6 h oral o metimazol 10-20 mg/8 h vía rectal.
- Dexametasona 2 mg/6 h iv o im, repetir 4 dosis.
- Propranolol 20-80 mg/4-6 h oral o 1-2 mg/5 min iv hasta un máximo de 6 mg; entonces 1-10 mg/4 h iv.
- Si la paciente no tolera los β -bloqueantes por un broncoespasmo: reserpina 1-5 mg/4-6 h im o guanetidina 1 mg/kg/12 h oral o diltiazem 60 mg/6-8 h oral.
- Fenobarbital 30-60 mg/6-8h oral, como tratamiento de la agitación y para inducción enzimática y acelerar en lo posible la metabolización de la hormona tiroidea.
- A las 2 h del PTU, cualquiera de las siguientes pautas:
 - a) Solución saturada de yoduro potásico 2-5 gotas/8 h.
 - b) Yoduro sódico 0,5-1,0 mg/8 h vía iv.
 - c) Solución de lugol 8 gotas/6 h.
 - d) Carbonato de litio 300 mg/6 h oral.

Tratamiento de mantenimiento de la crisis tirotóxica

- Reposición de fluidos y electrolitos.
- Antipiréticos: salicilatos, paracetamol, medidas físicas, compresas húmedas frías.
- Aporte de calorías. Glucosa.
- Tratamiento etiológico de la causa desencadenante. Si es el parto, intentar detenerlo. No dejarlo evolucionar si las indicaciones maternas son más importantes que las fetales.

- Oxigenoterapia.
- Dígoxina para el fallo cardíaco congestivo.

Tiroiditis posparto

Definición y etiología

La TP es la aparición de una disfunción tiroidea en el primer año tras un parto en una mujer que previamente era eutiroides⁴. Esta disfunción se debe a un trastorno autoinmune asociado a la presencia de anticuerpos antitiroideos (anti-TPO y anti-TG), que da lugar a una infiltración linfocítica de la glándula tiroidea con cambios transitorios en la función tiroidea^{40,41}.

Prevalencia

La TP se presenta en el 5% de las mujeres que no tienen historia de enfermedad tiroidea, aunque varía entre los diferentes estudios⁸. Las mujeres con otras enfermedades autoinmunes tienen más riesgo de desarrollarla, asociándose a la diabetes tipo 1 (prevalencia del 25%), el lupus eritematoso sistémico (14%) y la enfermedad de Graves (prevalencia del 44%), entre otras⁴¹⁻⁴³. En estas pacientes se recomienda la determinación de TSH a los 3 y 6 meses posparto (nivel de evidencia ib). El riesgo de recurrencia en siguientes embarazos es del 70%.

La posibilidad de desarrollar una TP está en relación con los niveles séricos de anticuerpos antitiroideos. Los anticuerpos anti-TPO están presentes en más del 90% de las pacientes con TP y son, además, marcadores útiles para predecir la aparición de TP, ocurriendo esta casi exclusivamente en mujeres portadoras de anticuerpos antitiroideos⁴⁴. La presencia de altos títulos de anti-TPO al inicio de la gestación supone una probabilidad del 40-50% de desarrollar TP⁴⁵.

Clínica y diagnóstico

Existen 2 fases clínicas diferenciadas:

Fase de hipertiroidismo (primera fase): debido al aumento de hormonas tiroideas en sangre por la destrucción autoinmune de la glándula. La mayoría de las pacientes están asintomáticas durante esta fase aunque podría aparecer palpitaciones, sudoración, cansancio, etc.

Generalmente ocurre dentro de los primeros 4 meses posparto y se autolimita a 1-2 meses. En esta fase se debe hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves posparto. Si existen dudas puede realizarse una gammagrafía con I^{123} , donde la captación será normal o baja en la TP comparada con una captación aumentada y difusa en la enfermedad de Graves. Durante la administración de I^{123} hay que suspender la lactancia.

Fase de hipotiroidismo (segunda fase): aparece entre los 3-8 meses posparto. Aproximadamente entre el 40-50% de las pacientes con TP van a percibir únicamente esta fase de la enfermedad, sin la fase hipertiroides^{46,47}.

En este momento, el síntoma más frecuente es la depresión, aunque también puede aparecer cansancio, aumento de peso, etc.

Aunque no existe clara asociación entre TP y depresión posparto, se debería evaluar la presencia de hipotiroidismo en mujeres con depresión posparto^{48,49}. Sobre todo pasados unos meses y no en el posparto inmediato (nivel de evidencia IIa).

Desde el punto de vista analítico existen valores bajos de TSH y altos de T4L en la fase hipertiroidea, así como TSH alta y T4L bajo en la fase hipotiroidea, con los anticuerpos antitiroideos ya comentados positivos². Cuanto más alto sea el título de anticuerpos, más probable es desarrollar un hipotiroidismo permanente.

Tratamiento

La fase hipertiroidea a menudo no requiere tratamiento. Si lo precisa, se basa en el tratamiento sintomático mediante β -bloqueantes. El tratamiento con fármacos antitiroideos (tiamidas) no está indicado ni es eficaz porque no existe neosíntesis de hormona tiroidea^{1,9,40}.

La fase hipotiroidea puede requerir tratamiento sustitutivo con levotiroxina en los casos de hipotiroidismo más prolongado y/o sintomático. Se recomienda mantener el tratamiento durante al menos 6 meses y reevaluar 5-6 semanas tras la retirada de la medicación con una determinación de TSH (posteriormente se realizará anual) para descartar la presencia de un hipotiroidismo permanente, ya que entre el 20-50% de las mujeres lo desarrollarán en el plazo comprendido entre 2-10 años⁴⁰ (nivel de evidencia Ia). Se debe evaluar a la paciente mediante determinación de TSH de forma anual y preconcepcional en los siguientes embarazos para el despistaje de hipotiroidismo⁴.

La lactancia no está contraindicada salvo en los casos de necesitar el uso de I¹²³. Los antitiroideos como metimazol y PTU son seguros, así como los β -bloqueantes, salvo propranolol, que lo es a dosis bajas-moderadas, y atenolol, que probablemente lo sea, pero no está recomendado por hipotonía y debilidad en el recién nacido⁴⁰.

Consideraciones

En aquellas pacientes que conocen su estado de portadoras de anticuerpos antitiroideos, se recomienda una determinación de TSH entre las 6-12 semanas de gestación y a los 6 meses posparto^{6,50} (nivel de evidencia Ia).

En pacientes con el antecedente de TP, asintomáticas y con TSH elevada pero < 10 UI/l y que no desean gestación no es necesario iniciar tratamiento, siendo recomendable repetir TSH en 4-8 semanas. Si la TSH es > 10 UI/l, se recomienda iniciar tratamiento sustitutivo con levotiroxina^{4,6} (nivel de evidencia IIa).

Nódulo y cáncer de tiroides

La presencia de nódulos tiroideos durante la gestación varía entre 3-21%^{4,51}. La probabilidad de malignidad de un nódulo único se estima entre el 5-10%⁹ y el 5-30%¹. La gestación *per se* no altera el pronóstico del cáncer de tiroides⁴.

La presencia de un nódulo solitario precisa una evaluación completa de la paciente mediante historia clínica (antecedentes de historia familiar de enfermedad tiroidea, carcinomas familiares, etc.), ecografía y test de función tiroidea (nivel de evidencia Ia).

La ecografía tiroidea es la herramienta más útil para determinar el número y las características de los nódulos, permitiendo, además, la evaluación de los ganglios linfáticos locales. Ante la presencia de características ecográficas de malignidad es necesario el análisis citológico mediante punción-aspiración con aguja fina. Es segura durante la gestación y se puede realizar en cualquier momento de la misma. Se debe determinar TSH y T4L para descartar un nódulo tóxico. Las pruebas de función tiroidea suelen ser normales en mujeres con cáncer tiroideo^{4,52}. Los estudios con radioisótopos están contraindicados durante la gestación².

Los nódulos tiroideos que han sido catalogados como benignos mediante punción-aspiración con aguja fina no requieren cirugía durante la gestación, salvo que presenten un rápido crecimiento o haya cambios ecográficos sospechosos de malignidad (nivel de evidencia Ib).

En el caso de nódulos malignos, el tratamiento de elección es la cirugía. En el caso de cáncer de tiroides bien diferenciado la cirugía se puede diferir al puerperio sin que afecte al pronóstico de las pacientes. Si se opta por esta vía, es precisa la realización de ecografía del cuello cada trimestre para valorar el rápido crecimiento del tumor, lo que indicaría la necesidad de cirugía en ese momento (nivel de evidencia Ib). En estas pacientes en las que se difiere la cirugía al puerperio hay que considerar el tratamiento con hormona tiroidea que mantenga la TSH entre 0,1-1,5 mUI/l. No ocurre así en el carcinoma medular y anaplásico, recomendándose en estos casos la cirugía durante la gestación. El ¹³¹I se pospone para el posparto.

Los Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible

- Ia La evidencia científica procede a partir de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
- Ib La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
- IIa La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
- IIb La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
- III La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles

- IV La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grados de recomendación

- A Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
- B Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
- C La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)

Bibliografía

- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ. et al. Endocrine disorders. En: Williams Obstetrics. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Seely BL, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. En: Creasy RK, Resnik R, editors. Maternal-fetal Medicine. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1999.
- Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3975–87.
- 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.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549–55.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543–65.
- Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40:65–80.
- Major CA, Nageotte MP. Thyroid disease. En: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. High risk pregnancy. Management options. 2nd ed. London: W. B. Saunders; 1999.
- Kaplan MM, Meier DA. Enfermedades de la glándula tiroidea durante el embarazo. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA, et al., editors. Tratado de las complicaciones clínicas del embarazo. 3.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S. A.; 2000.
- Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila JM, et al., Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:547–60.
- Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2007;17:609–12.
- Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: A clinical update. *Endocr Pract.* 2010;16:118–29.
- Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702–55.
- Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2002;109:683–8.
- Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: How, when and why? *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:526–9.
- Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: Hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid.* 1999;9:653–7.
- Grun JP, Meuris S, de Nayer P, Glinoe D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:719–25.
- Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:211–7.
- Bouillon R, Naesens M, van Assche FA, de Keyser L, de Moor P, Renaer M, et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143:922–6.
- Dreyfus M, Lehmann M, Schlienger JL. Pathologie endocrine et grossesse (en dehors du diabète sucré). *Encycl Mé Chir. (Elsevier, Paris-France), Gynécologie/Obstétrique,* 5048-C-10, 1996, 15 p.
- 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;315:24–8.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40:45–64.
- Amino N, Tanizawa O, Mori H, Iwatani Y, Yamada T, Kurachi K, et al. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:108–12.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100:387–96.
- Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003;362:459–68.
- Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2354–9.
- Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009;2009:132041.
- Rubin PC. Current concepts: Beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med.* 1981;305:1323–6.
- Laurberg P, Nygaard B, Glinoe 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.
- Roti E, Minelli R, Salvi M. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1679–82.
- 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.
- Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol.* 2002;99:1040–3.
- Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vanna-saeng S, Nitiyanant W, Boonnamsiri V, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:365–70.
- Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:289–302.
- Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R. Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: A new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn.* 2003;23:740–2.
- 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.

37. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: Prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:159–65.
38. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: The importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:509–14.
39. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease. Clinical applications. *JAMA.* 2004;291:239–43.
40. Keely E, Casey M. Thyroid disease in pregnancy. En: Powrie R, Greene M, Camann W, editors. *De Swiet's medical disorders in obstetric practice.* 5th ed. Wiley-Blackwell; 2010.
41. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:334–42.
42. McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: Differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1548–51.
43. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1993;118:419–23.
44. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: Recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev.* 2001;22:605–30.
45. Pearce EN, Farewell AP, Braverman LE. Current concepts: Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348:2646–55.
46. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:303–16.
47. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Foz M, Sanmarti A. Postpartum thyroiditis: Epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. *Thyroid.* 2000;10:71–7.
48. Harris B, Othman S, Davies JA, et al. Association of postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ.* 1992;305:152–6.
49. Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga W, van Son MJ, Pop VJ. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:579–84.
50. Premawardhana LD, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: Utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid.* 2004;14:610–5.
51. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1010–4.
52. Bennedbaek FN, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodule: Results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2493–8.