



Guías clínicas

Guía de tiroides y embarazo

Thyroid and pregnancy guidelines



Marcos Abalovich^{a,*}, Graciela Alcaraz^a, Eugenia Ase^b, Liliana Bergoglio^c, Carmen Cabezon^d, Silvia Gutierrez^a, Sonia Iorcansky^e, Paula Mereshian^f, Verónica Pappalardo^g, Silvana Quiroga^h, María del Carmen Silva Croomeⁱ, Claudio Gonzalez^j y León Schurman^{k,l}

^a División Endocrinología, Hospital Carlos Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Hospital Pablo Soria, San Salvador de Jujuy, Jujuy, Argentina

^c Laboratorio de Endocrinología, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

^d Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^e Laboratorio de Pesquisa de Enfermedades Congénitas, Hospital de Pediatría «Garrahan», Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^f Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

^g Instituto de Maternidad Nuestra Señora de las Mercedes, San Miguel de Tucumán, Argentina

^h Hospital Marcial Quiroga, San Juan, Argentina

ⁱ División Endocrinología, Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^j Departamento de Farmacología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^k Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional LaPlata, La Plata, Buenos Aires, Argentina

^l Grupo Arkhén, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Introducción y objetivos

En los últimos 4 años se han publicado al menos 3 guías internacionales acerca del manejo de la enfermedad tiroidea en el embarazo: 2 americanas (*American Thyroid Association* en 2011 y *Endocrine Society* en 2012) y una europea (*European Thyroid Association* en 2014). ¿Cuál es el objetivo de que la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) convocara a elaborar una guía argentina luego de que el tema fuera tan ampliamente tratado? Por un lado, enfocar la atención en aspectos insuficientemente desarrollados en las guías anteriores o en los que existiera disenso y, por otro,

tener la oportunidad de mostrar la experiencia y la postura argentina en varios de los puntos considerados.

Se reunió a un comité de expertos de distintos puntos del país (Buenos Aires, Córdoba, Tucumán, San Juan y Jujuy) con experiencia en el manejo de las enfermedades tiroideas en el embarazo.

Se convino en formular 10 preguntas clave, resumir la evidencia actualizada para responderlas y formular las recomendaciones cuya fuerza guarda relación con el nivel de evidencia. Tres de las preguntas corresponden al manejo previo a la búsqueda de embarazo, de fundamental importancia a la hora de emitir un consejo preconcepcional. Las 7 restantes se refieren a los conflictos en el diagnóstico y en la terapéutica

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mabalovich@yahoo.com.ar (M. Abalovich).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.05.003>

0326-4610/© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

de la enfermedad tiroidea en el embarazo, y a la repercusión que la disfunción tiroidea materna y su tratamiento pueden tener sobre el recién nacido.

Creemos estar aportando un material útil para la práctica de endocrinólogos generales y pediátricos, obstetras, neonatólogos, bioquímicos con orientación endocrinológica, y para todos aquellos interesados en los problemas de la salud materno-fetal.

Preconcepción

Pregunta 1. ¿Cómo debe ser el manejo de la mujer hipotiroidea que busca embarazo?

Dado que existe una clara asociación entre hipotiroidismo y riesgo de infertilidad¹, es necesario que las mujeres con hipotiroidismo que buscan embarazo se hallen adecuadamente tratadas. Se ha recomendado un nivel de TSH <2,5 mUI/l para garantizar el eutiroidismo^{2,3}. Sin embargo, del 24 al 43% de las mujeres medicadas con levotiroxina (LT4) pueden presentar TSH elevada en la primera consulta durante el embarazo^{4,5}, con los riesgos que ello implica⁶. Se propuso, por lo tanto, incrementar con 2 comprimidos más por semana (aproximadamente 30%) la dosis que recibían, apenas se tome conocimiento del embarazo^{7,8}. No obstante, ello puede no ser suficiente^{9,10} y el eutiroidismo alcanzarse tarde, en el tercer trimestre⁹. Por esto, se ha sugerido anticipar el incremento de LT4, realizándolo previo a la concepción^{11,12}. Alcanzando un nivel de TSH menor a 1,2 mUI/l, el 83% de las pacientes no tendrá que incrementar la dosis durante el embarazo, evitando los riesgos de un tratamiento inadecuado¹².

Recomendaciones

1. Se recomienda alcanzar una TSH menor de 2,5 mUI/l para garantizar el eutiroidismo previo a la concepción, en las pacientes hipotiroideas tratadas con LT4³ (recomendación C).
2. Para evitar, en la mayoría de ellas, aumentar la dosis de LT4 durante el embarazo, se recomienda alcanzar TSH preconcepción entre 0,5 y 1,2 mUI/l^{11,12} (recomendación B).

Pregunta 2. ¿Cómo debe ser el manejo de la mujer hipertiroides con enfermedad de Graves que busca embarazo? ¿Qué elementos clínicos y bioquímicos deben tenerse en cuenta a la hora de planificar una estrategia adecuada?

El hipertiroidismo (H+) clínico no impide la concepción, pero puede condicionar severas consecuencias materno-fetales y neonatales¹³⁻¹⁸. Esto no ocurre con el H+ subclínico. Por lo tanto es prioritario normalizar los niveles de T4 y T3 preembarazo (E)¹⁹. Los anticuerpos (AT) constituyen el tratamiento de elección. Son más empleados en mujeres con H+ leve a moderado, TRAb discretamente elevados y bocio pequeño. Metimazol (MMI) y propiltiouracilo (PTU) son igualmente eficaces

Tabla 1 – Pacientes con riesgo de disfunción tiroidea

- Con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea u otra autoinmune
- Con bocio
- Con anticuerpos antitiroideos
- Con síntomas de disfunción tiroidea
- Con DBT 1 u otra enfermedad autoinmune
- Con historia de aborto o parto prematuro
- Con infertilidad
- Con historia de radioterapia en cabeza o cuello
- Con IMC > 40
- Tratadas con amiodarona, litio, interferón
- Expuestas a agentes radiográficos de contraste en los últimos 2 meses
- Provenientes de área deficitaria de yodo
- Mayores de 30 años

en el control del H+^{20,21}. Si bien infrecuentes, se reportaron malformaciones específicas asociadas al uso de MMI²²⁻²⁴ y, recientemente, otras menos severas, asociadas a PTU²⁵ en el primer trimestre y hepatitis fulminante/insuficiencia hepática severa de aparición atemporal vinculadas a PTU²⁶ (ver pregunta 7). La situación ideal, aunque no siempre posible, sería lograr el eutiroidismo preconcepción suspendidos los AT. En mujeres con gran bocio, T4, T3 y TRAb muy elevados, incumplidoras o refractarias a los AT estaría indicado un tratamiento ablativo. Aunque la cirugía tiene riesgo de hipoparatiroidismo, los TRAb se normalizan más rápidamente tras tiroidectomía total que tras ¹³¹I (70% vs. 25% negativos a los 18 meses)²⁷.

Recomendaciones

1. El embarazo debe ser fuertemente desaconsejado hasta lograr la normalización de las hormonas tiroideas¹³⁻¹⁸ (recomendación «Aceptada por consenso general»).
2. En pacientes con H+ leve a moderado que buscan embarazo a la brevedad, sugerimos iniciar tratamiento con MMI hasta normalizar T3 y T4, y considerar pasar a PTU cuando el acceso al mismo sea posible²¹⁻²⁴. En este caso tener en cuenta la equivalencia MMI/PTU²¹ (ver pregunta 7) (recomendación D).
3. Considerar el tratamiento quirúrgico en mujeres con H+ severo y altos niveles de TRAb que deseen embarazo en un futuro cercano²⁷, garantizando el eutiroidismo prequirúrgico y la preconcepción (recomendación «Aceptada por consenso general»).

Pregunta 3. ¿Cómo debe ser el manejo de la mujer con factores de riesgo de enfermedad tiroidea que presenta TSH > 2,5 y < 4,2 mUI/l y busca fertilidad? ¿Y si va a técnicas de reproducción asistida?

Mujeres en edad fértil con TSH > 2,5 y < 4,2 mUI/l son en su mayoría eutiroides^{28,29}; en aquellas con aTPO+, el riesgo de aborto puede duplicarse³⁰⁻³². En un subgrupo de dichas mujeres, con valores de TSH en el rango mencionado y factores de riesgo (tabla 1), podría existir hipotiroidismo subclínico

Tabla 2 – Mediana de TSH (mUI/l) y percentiles 5 y 95 o 97,5 en estudios de cohorte de mujeres embarazadas aTPO negativas incluidos en las guías de la American Thyroid Association (ATA) de 2011

Referencia	Área	1.º trimestre	2.º trimestre	3.º trimestre
Panesar et al. ⁴⁵	China	0,80 (0,03-2,30)	1,10 (0,03-3,10)	1,30 (0,13-3,5)
Haddow et al. ⁴⁶	EE. UU.	0,94 (0,08-2,73)	1,29 (0,39-2,70)	–
Stricker et al. ⁴¹	Suiza	1,04 (0,09-2,83)	1,02 (0,20-2,79)	1,14 (0,31-2,9)
Marwaha et al. ⁴⁷	India	2,10 (0,60-5,00)	2,40 (0,43-5,78)	2,10 (0,74-5,70)
Bocos-Terraz et al. ⁴⁸	España	0,92 (0,03-2,65)	1,12 (0,12-2,64)	1,29 (0,23-3,56)

Fuente: Stagnaro-Green et al.⁴⁴.

(HSC)³³, a tal punto que guías recientes³ han sugerido tratamiento con LT4, que podrá suspenderse si no se logra el embarazo o luego del parto. Para definir el tratamiento, además de confirmar el valor de TSH y medir aTPO, puede ser útil la realización de la prueba de TRH, en caso de contar con la normatización de la misma¹. Se observó mayor porcentaje de recién nacidos vivos³⁴ y menor frecuencia de abortos y partos prematuros³⁵ en mujeres eutiroideas aTPO+ tratadas con LT4, aunque otros estudios no mostraron resultados concluyentes³⁶. Pacientes eutiroideas aTPO+ en plan de fertilización asistida mostraron el doble de riesgo de aborto que las aTPO–^{37,38}. Estudios recientes retrospectivos^{30,39} observaron mayor tasa de embarazos exitosos cuando el procedimiento fue realizado con TSH < de 2,5 mUI/l, sugiriendo lo conveniente del tratamiento con LT4, mientras que otros no encontraron diferencia en la tasa de embarazos con TSH en rango de 2,5 a 4,2 mUI/l^{33,40}.

Recomendaciones

1. En mujeres con TSH entre 2,5 y 4,2 mUI/l que buscan fertilidad, confirmar ese valor repitiendo el análisis, solicitar aTPO³⁰⁻³² (en caso de ser negativo pedir aTg) e investigar factores de riesgo^{3,33} (recomendación D).
2. Si tienen anticuerpos + u otros factores de riesgo se podría tratar con LT4 buscando alcanzar una TSH <2,5 mUI/l, especialmente en mujeres que irán a fertilización asistida³, aunque la evidencia es contradictoria (recomendación D).
3. La realización de la prueba de TRH podría ayudar a definir las pacientes que van a ser tratadas¹ (recomendación D).

Embarazo

Pregunta 4. ¿Cuáles son los intervalos de referencia para TSH, T4L y T4T durante el embarazo en distintas áreas de Argentina?

La evaluación de la función tiroidea durante el embarazo requiere rangos de referencia (RR) específicos para cada trimestre⁴¹, para cada método⁴², aplicables a poblaciones yodo-suficientes, sin autoinmunidad tiroidea y acordes a la etnia⁴³. Guías internacionales^{3,44} basadas en diversos

trabajos⁴⁵⁻⁴⁸ (tabla 2) recomiendan que si no existieran rangos propios disponibles para TSH deberían usarse los siguientes RR: primer trimestre: 0,1-2,5 mUI/l; segundo trimestre: 0,2-3,0 mUI/l, y tercer trimestre: 0,3-3,0 mUI/l. Sin embargo, publicaciones recientes^{42,43,49-55} han encontrado que el percentil 97,5 para el límite superior de TSH durante el embarazo podría ser más alto que el descrito en las guías (tabla 3) y, por lo tanto, si se aplicaran los criterios anteriormente mencionados, un porcentaje no despreciable de pacientes podría ser tratado innecesariamente^{52,53,56} (tabla 4). En Argentina, la información es limitada al respecto, aunque presentaciones en congresos nacionales e internacionales avalan esa tendencia⁵⁷⁻⁵⁹ (tablas 5 y 6). En cuanto a T4L, la variación metodológica usando inmunoensayos es aún mayor que para TSH⁶⁰, pudiendo sus niveles ser menores que los de la no embarazada en el segundo y tercer trimestres. La medición de T4T puede usarse —de manera alternativa o complementaria— cuando se cuente con RR para el embarazo⁵⁸⁻⁶¹ o se aplique el factor de conversión de 1,5 por cambios en TBG^{2,3,44,60}.

Recomendaciones

1. Es deseable contar con RR trimestre-específicos y métodos específicos para TSH y para T4L⁴¹ (recomendación D).
2. La T4T, ya sea ajustada o con valores de referencia específicos para embarazo, podría reemplazar o complementar a la T4L^{2,3,44,60,62} (recomendación C).
3. De no contar con RR trimestre-específicos podrían usarse los RR de las guías internacionales^{3,44} (recomendación D).

Pregunta 5. ¿Cómo debe ser el manejo de la mujer con hipotiroidismo descubierto en el embarazo?

El hipotiroidismo puede originar eventos adversos en el embarazo: aborto, prematuridad, hipertensión gestacional, etc.⁶³⁻⁶⁵. Ello se observa más frecuentemente en el hipotiroidismo clínico (HC) (T4L o T4T baja para el trimestre con TSH elevada o TSH mayor de 10 independientemente de la T4)⁴⁴. Aunque existen controversias⁶⁶, se admite que también el HSC (T4L o T4T normal para el trimestre con TSH mayor del percentil

Tabla 3 – Percentil 97,5 de TSH (mUI/l) en estudios de cohorte en mujeres embarazadas aTPO negativas

Referencia	Área	1.º trimestre	2.º trimestre	3.º trimestre
Springer et al. ⁴²	República Checa	3,67	–	–
La'ulu y Roberts ⁴³	EE. UU.	2,69	–	–
Karakosta et al. ⁴⁹	Grecia	2,53	2,73	–
Kuppens et al. ⁵⁰	Holanda	5,50	5,70	5,40
Wang et al. ⁵¹	China	3,54	3,29	5,43
Medici et al. ⁵²	Holanda	4,00	4,05	–
Li et al. ⁵³	China	4,87	–	–

Referencias posteriores o no incluidas en guías de ATA 2011⁴⁴.

Tabla 4 – Estudios de cohorte en embarazadas normales aTPO negativas

Referencia	Región	1.º trimestre TSH > 2,5 mUI/l	2.º trimestre TSH > 3 mUI/l	3.º trimestre TSH > 3 mUI/l
Medici et al. ⁵²	Holanda	8,9%	4,9%	–
Moreno-Reyes et al. ⁵⁶	Bélgica	8,3%	–	6,1%
Li et al. ⁵³	China	27,8%	–	–

Porcentaje de pacientes con TSH elevado utilizando el valor corte de guías ATA 2011⁴⁴ y Endocrine Society (ES) 2012³.

Tabla 5 – Intervalos de referencia de TSH (mUI/l) (mediana y percentiles 2,5 y 97,5) en embarazadas normales aTPO negativas en Argentina

Referencia	Región	Yodo-suficiencia	1.º trimestre	2.º trimestre	3.º trimestre
Bergoglio et al. ⁵⁷	Córdoba	Borderline	1,75 (0,09-3,41)	2,19 (0,56-3,82)	2,14 (0,14-4,13)
Rodríguez et al. ⁵⁸	Buenos Aires	Sí	1,00 (0,3-3,5)	1,6 (0,3-4,9)	1,6 (0,3-4,5)
Fabbro et al. ⁵⁹	Buenos Aires	Sí	1,52 (0,11-3,5)	1,93 (0,41-5,30)	2,10 (0,25-5,20)

97,5) puede producir eventos adversos^{63,67,68}, más frecuentemente en mujeres con aTPO positivos^{35,69}. A pesar que la evidencia es escasa⁷⁰, el tratamiento con LT4 debería lograr el eutiroidismo lo antes posible durante el embarazo para prevenir dichas complicaciones^{63,68,71}. Las dosis recomendadas no son precisas y están basadas en la opinión de expertos^{9,72,73}. En un reciente trabajo se sugiere emplear 1,2 a 1,4 µg/kg/día de LT4 para pacientes con HSC, dependiendo de la TSH basal, y 2,3 µg/kg/día para pacientes con HC. El 89% de los HSC y el 77% de los HC alcanzaron el eutiroidismo con esas dosis sin movimientos adicionales⁷⁴. Otro trabajo similar ha confirmado estas observaciones⁷⁵.

Recomendaciones

1. Se recomienda tratamiento con LT4 en mujeres embarazadas con HC^{44,63-65} —recomendación «Aceptada por consenso general»— o con HSC, aun en aquellas aTPO negativas, para prevenir complicaciones obstétricas^{63,68} (recomendación C).
2. Se sugieren las siguientes dosis: 1,2 µg/kg/día con TSH hasta 4,2 mUI/l, 1,4 µg/kg/día con TSH hasta 10 mUI/l, y 2,3 µg/kg/día con TSH mayor de 10⁷⁴ (recomendación C).

Pregunta 6. ¿Cómo debe ser el manejo de la mujer con hipotiroxinemia descubierta en el embarazo?

La hipotiroxinemia aislada se define con T4L o T4T por debajo del percentil 2,5 (o del 10 de acuerdo a otros autores) con TSH dentro del rango de referencia⁷⁶. La T4L puede ser más baja que el límite inferior de la no embarazada en el segundo y tercer trimestres, y ello puede llevar a errores diagnósticos en ese período (ver pregunta 4). La hipotiroxinemia es más frecuente en áreas yodo-deficientes⁷⁷ y, además, las embarazadas no siempre mantienen la ingesta de yodo recomendada por la OMS (250 mcg/día)⁷⁸. Un estudio realizado en el noroeste argentino (NOA) en 627 gestantes sin patología tiroidea, durante el primer trimestre, mostró que el 79% de ellas no llegaba a cubrir los requerimientos de ingesta de yodo⁷⁹. La hipotiroxinemia materna al inicio de la gestación no parece ocasionar alteraciones obstétricas⁸⁰, pero ha sido relacionada con alteraciones psiconeurointelectuales del niño: disminución del coeficiente intelectual, defectos motores y del lenguaje, etc.⁸¹⁻⁸⁴. En relación con el tratamiento, 2 trabajos realizados en España han demostrado el efecto beneficioso en los test psicométricos de los hijos de madres hipotiroxémicas que recibieron yodo en el embarazo temprano vs. los niños del grupo control^{85,86}. En cuanto al uso de LT4, un estudio doble ciego demostró que tanto el tratamiento del hipotiroidismo como el de la hipotiroxinemia aislada no mejoraron la función cognitiva en los niños evaluados a los 3 años de edad⁸⁷, aunque el tratamiento pudo haber comenzado demasiado tarde,

Tabla 6 – Estudios de cohorte en embarazadas normales en Argentina, aTPO negativas

Región	1.º trimestre TSH > 2,5 mUI/l	2.º trimestre TSH > 3 mUI/l	3.º trimestre TSH > 3 mUI/l	Referencia
Buenos Aires	12,9%	9,4%	8,4%	Rodríguez et al. ⁵⁸
Porcentaje de pacientes con TSH elevado utilizando el valor de corte de las guías ATA 2011 ⁴⁴ y ES 2012 ³ .				

luego de la semana 12. Una reciente guía de la ETA sugiere, aún sin evidencia firme, la posibilidad de tratamiento con LT4 en la hipotiroxinemia aislada descubierta en el primer trimestre, no así en caso que el diagnóstico sea más tardío⁸⁸.

Recomendaciones

1. Se sugiere un aporte suplementario de yodo (tabletas de 150 a 200 mcg de yodo, especialmente en la forma de yoduro de K, solas o asociadas a vitaminas)^{44,78}, preferentemente desde antes de la concepción^{85,86} para prevenir (o tratar) la hipotiroxinemia (recomendación C).
2. No existe evidencia sólida para avalar el empleo de LT4 en la hipotiroxinemia aislada^{44,88} (recomendación D).

Pregunta 7. ¿Cómo debe ser el manejo de la mujer con hipertiroidismo por enfermedad de Graves en el embarazo? ¿Cómo condicionan el manejo, los niveles de TRAb que presente?

Conocidas las severas consecuencias para la salud materno-fetal (F) / neonatal (NN) del H+ clínico¹³⁻¹⁴, los AT deben indicarse de inmediato para normalizar las hormonas tiroideas. La vinculación de MMI con embriopatía específica^{22,23} (atresia coanas/esófago: OR 18²³⁻²²⁸⁹; malformaciones mayores asociadas a MMI 4%, en controles 2%^{90,91}) y de PTU con hepatotoxicidad severa/letal (1/10.000 población general, al menos 5 casos durante embarazo)^{26,89,9} determinaron que las últimas guías^{3,44} recomienden iniciar PTU o cambiar MMI por PTU durante el primer trimestre, volviendo a MMI finalizado el mismo. Publicaciones recientes no demostraron disminución de la tasa global de malformaciones con este cambio⁸⁹, y evidenciaron que también el PTU puede provocarlas, aunque menos severas que con MMI²⁵. La mayoría de estas malformaciones se observaron cuando los AT se administraron hasta la semana 6-10 de gestación^{25,93}. Por otra parte, la imprecisión en la equivalencia MMI/PTU²¹ (1/10, 1/15 o quizás más) podría desequilibrar la función tiroidea.

Las dosis iniciales de MMI son variables (usualmente 10-30 mg/día), dependiendo de la severidad del H+. Para lograr el objetivo terapéutico (T4L cercana al límite superior del RR de la no embarazada con TSH que puede permanecer suprimida⁹⁴), la dosis de AT a emplear dependerá de los niveles de T4L y de los de TRAb medidos a partir de la semana 18-20. Valores normales o ligeramente elevados de TRAb en madres que

requieren AT hasta el parto, se asocian con más frecuencia a TSH F/NN elevada, evidenciando que la dosis de AT materna fue excesiva para el feto^{95,96}. Por el contrario, TRAb muy elevados y altos requerimientos de AT⁹⁷ maternos permiten inferir que dichos TRAb pueden condicionar H+ F. Los parámetros ecográficos fetales⁹⁸ (ver pregunta 8) contribuirán a decidir la dosis de AT a emplear.

Recomendaciones

1. Si el acceso a PTU fuera factible, este mismo sería el AT de elección en el primer trimestre, y el MMI a posteriori^{3,22,23,26,44,89-92} (recomendación C).
2. En mujeres que se embarazan bajo MMI, consideramos infructuoso el cambio rutinario de MMI a PTU durante el primer trimestre por la improbabilidad que sea lo suficientemente precoz como para minimizar el riesgo de embriopatía por MMI^{89,91,93}, y por el posible desbalance del eutiroidismo materno²¹ (recomendación D).
3. Se recomienda ajustar las dosis de MMI o PTU para lograr el objetivo terapéutico⁹⁴ teniendo en cuenta los niveles maternos de TRAb (medición imprescindible)⁹⁶⁻⁹⁷ y los parámetros ecográficos fetales⁹⁸ (recomendación C).
4. Solo en casos leves, cuando el embarazo se diagnostique al comienzo del primer trimestre, podría intentarse posponer el inicio, o suspender el AT si estaba previamente tratada, y evaluar con análisis semanales si la paciente puede cursar sin AT al menos hasta el fin de la semana 10⁹³ (recomendación D).

Pregunta 8. ¿Cuándo se sospecha hipertiroidismo fetal y neonatal en hijos de madres con enfermedad de Graves? ¿Cómo se diagnostica y se trata?

El H+ F debe sospecharse cuando existan niveles elevados de TRAb (habitualmente >3-5 veces^{3,44,99} el límite superior del rango de referencia) a partir de la semana 20 en madres con H+ activo o en remisión, antecedentes de pérdidas F/NN e H+ NN previo. Como predictor de H+ F, un nivel de corte de TRAb de 50% medido por ensayo de primera generación (equivalente a 10 UI/l utilizando ensayo de segunda generación con receptor de TSH humano¹⁰⁰) tiene un VPN >99%^{97,101}, mientras que el VPP es solo de 40-55%^{97,101} porque algunas madres con TRAb muy elevados no tienen hijos H+. Además de los TRAb, una

Tabla 7 – Rangos de referencia de TSH, T4L, T4T y T3T medidos por ECLIA en neonatos e infantes (n = 807)

		TSH mU/l	T4L ng/dl	T4T mcg/dl	T3T ng/dl
Percentiles %		2,5-97,5	2,5-97,5	2,5-97,5	2,5-97,5
Días de vida, n					
2-4	77	0,80-8,29	1,26-2,87	7,40-19,15	137,50-321,10
15-29	98	1,15-7,61	1,11-1,96	7,28-16,45	124,40-314,60
30-89	419	0,85-7,79	1,01-2,09	7,33-17,67	141,90-365,60
90-365	213	0,80-7,17	0,91-2,08	7,12-17,00	142,10-370,60

Fuente: Lescurat et al.¹⁰²

FCF >160 latidos por minuto (lat × min) sostenida⁹⁸ y datos ecográficos a partir de la semana 20: bocio (signo precoz)⁹⁸, RCIU, aceleración de la maduración ósea (núcleo femoral distal visible antes de la semana 31)⁹⁸ e insuficiencia cardíaca avalarían el diagnóstico. Debido a su pasaje placentario, la administración materna de MMI constituye el tratamiento del H+ F. Madres eutiroides o bajo LT4 postablación con sospecha de H+ F deberán recibir MMI 10-25 mg/día, con el agregado o ajuste de LT4 para evitar el hipotiroidismo materno (única situación de tratamiento conjunto de MMI y LT4 durante el E). El H+ NN puede presentarse desde el nacimiento (taquicardia, bocio, exoftalmos, irritabilidad, no ganancia de peso, etc.) o posteriormente si recibió AT prenatal. Los rangos de referencia neonatales¹⁰² figuran en la [tabla 7](#). El H+ NN se trata con MMI 0,5-1 mg/kg/día y propranolol 0,5-1 mg/kg/día ajustando las dosis hasta la depuración de los TRAb, habitualmente antes de los 4 meses¹⁰³.

supresión prolongada y reversible de la TSH ^{106,107,109}. Se diagnostica por niveles neonatales de T4L <0,9 ng/dl, T4 <8 mcg/dl con TSH inapropiadamente normal (generalmente <8 mU/l)^{106,107,110} o suprimida, patrón precedido por una fase de eutiroidismo o H+ en el 40-50% de los casos^{107,110}. La abolición del pico de TSH a las 24 h¹¹⁰ y la prueba de TRH hiporrespondiente (en casos dudosos) confirmarían el diagnóstico. Los RR de las hormonas tiroideas y TSH en infantes y neonatos¹⁰² se muestran en la [tabla 7](#). Confirmado el diagnóstico, se requiere tratamiento con LT4 en dosis de 5-6 µg/kg/día o 25-50 µg/día, en ocasiones por tiempo prolongado para minimizar el riesgo de daño neurológico. El HCEN no se detecta en la pesquisa NN que solo mide TSH, por lo cual su frecuencia puede estar subestimada. Para prevenirlo se requiere del diagnóstico temprano y adecuado tratamiento del H+ materno, lo que aboga en favor de la pesquisa universal en el embarazo.

Recomendaciones

1. Debe sospecharse H+ F con al menos 2 determinaciones de TRAb maternos >50% (1-3), FCF >160 lat × min y parámetros ecográficos compatibles a partir de la semana 20⁹⁸, independientemente del estado funcional tiroideo materno (H+, eutiroidismo o hipotiroidismo) (recomendación C).
2. Debe medirse de rutina T4/T4L, TSH y TRAb en cordón, a los 3-5 días^{104,105} y posteriormente, según necesidad, en hijos de madres con TRAb positivos, en remisión o bajo AT (recomendación C).
3. El H+ F y NN se tratan con MMI administrados a la madre y al bebé, respectivamente. En este último, hasta que se negativicen los TRAb^{103,104} (recomendación C).

Pregunta 9. ¿Cuándo se sospecha hipotiroidismo central neonatal? ¿Cómo se diagnostica y se trata?

El hipotiroidismo central neonatal (HCEN) podría afectar a hijos de madres H+ con tratamiento insuficiente o nulo¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ en magnitud similar al H+ NN¹⁰⁷. El exceso de hormonas tiroideas maternas (y/o fetales, en caso de existir H+ F) a partir de la segunda mitad del embarazo impediría la maduración del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo-fetal, condicionando una

Recomendaciones

1. Debe sospecharse HCEN en hijos de madres con H+ sin tratamiento adecuado¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ (recomendación C).
2. Para diagnosticarlo, debe medirse T4L además de TSH en sangre de cordón/periférica^{106,107} (a ser posible a las 24 h posnatales)¹¹⁰ y realizar monitorización seriada durante las primeras semanas, aun con determinaciones normales en cordón (recomendación C).
3. Una vez confirmado el HCEN debe iniciarse tratamiento con LT4¹⁰⁷ (recomendación B).

Pregunta 10. Determinación de TSH para detectar disfunción tiroidea en el embarazo: ¿pesquisa universal o solo a grupos de riesgo? ¿Cuál es la conducta argentina?

Diversas sociedades de endocrinología^{3,44,111} han recomendado la pesquisa de disfunción tiroidea con TSH en mujeres con factores de riesgo de presentar tiroideopatía ([tabla 1](#)), aunque algunos de sus integrantes se inclinaban por la pesquisa universal³. Aun aceptando evaluar grupos de riesgo, la edad mayor de 30 años ha sido cuestionada^{112,113} y se admite que un 30-80% de las disfunciones podrían no ser detectadas¹¹⁴⁻¹¹⁶. Algunos estudios costo-efectivos¹¹⁷⁻¹¹⁹ avalarían la pesquisa universal; otros trabajos que no analizan dichos aspectos, no la justifican⁶⁸. En nuestro medio, no se han realizado aún trabajos de costo-efectividad probablemente por la

complejidad que ello implica¹²⁰. Recientemente se ha considerado que la pesquisa universal estaría justificada para la detección de HC⁸⁸ por su impacto adverso indiscutido y una frecuencia (2 a 3 por 1.000) que supera en mucho a la del hipotiroidismo congénito¹²¹. Existen en nuestro país resultados aún no publicados acerca de la prevalencia de disfunción tiroidea clínica y subclínica detectada por pesquisa universal¹²². Si la TSH se hallara por encima de valores de corte (ver pregunta 4), o inhibida, podría solicitarse T4 libre (o total) para determinar si la disfunción es clínica o subclínica. La determinación de aTPO cuando la TSH es elevada no sería imprescindible, ya que está recomendado el tratamiento del hipotiroidismo aun con aTPO negativos (ver recomendación 1 de la pregunta 5). Si la TSH resulta inhibida y la T4 libre o (total) elevada, solicitar determinación de TRAb.

Recomendación

El panel se inclina por recomendar la pesquisa universal con medición de TSH, especialmente para la detección de disfunción tiroidea clínica^{88,114-119,121,122} (recomendación D).

Anexo 1. Metodología seguida en la preparación de la guía

Siguiendo recomendaciones editoriales ampliamente aceptadas¹²³, en la preparación de la presente guía de práctica clínica se han tenido en consideración los aspectos, y se han seguido los procedimientos, que se mencionan a continuación:

1. Los objetivos de la guía han sido claramente establecidos.
2. Las preguntas de salud cubiertas por la guía son descritas específicamente. La guía está estructurada de modo que las preguntas consideradas clínicamente relevantes son seguidas de respuestas que derivan en recomendaciones fundadas en evidencia. Las preguntas fueron redactadas luego de la selección por un comité específico de numerosas cuestiones planteadas por miembros de la FASEN.
3. La población a la que se dirige la guía son las pacientes portadoras de alteraciones tiroideas, embarazadas o en búsqueda de fertilidad.
4. El desarrollo de la guía incluyó a todas las profesiones y especialidades relevantes a las cuales se requirió opinión.
5. Los usuarios de la guía están claramente descritos. Se dirigió específicamente a endocrinólogos generales y pediátricos, obstetras, neonatólogos y bioquímicos con orientación endocrinológica.
6. Se emplearon métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.
7. Los criterios para seleccionar la evidencia se establecieron previamente. Se dio prelación a la información proveniente de ensayos clínicos controlados o metaanálisis de ensayos clínicos controlados. También se incluyó información de naturaleza observacional cuando fuera

atinado a la respuesta, estableciendo claramente su calidad.

8. Los métodos para formular las recomendaciones fueron acordadas en varias reuniones de las que participaron los correspondientes comités metodológicos y clínicos.
9. Los beneficios, efectos adversos y riesgos para la salud han sido considerados (cuando correspondiere) en la preparación de la guía.
10. La guía ha sido revisada por expertos externos a la comisión especializada en el tema en elaboración.
11. Se ha determinado que esta temática deberá actualizarse en el término de 2 o 3 años, de no mediar alguna situación emergente que recomiende su previa revisión.
12. Las recomendaciones están basadas en evidencias cuya valoración en términos de relevancia se describe como sigue:
 - A: fundada en metaanálisis de ensayos clínicos de alta calidad, o ensayo/s clínicos no metaanalizados de potencia suficiente para responder a la pregunta principal formulada por los investigadores.
 - B: fundada en ensayos clínicos o metaanálisis no incluidos en A.
 - C: fundada en cohortes o casos y controles de alta calidad, metaanalizados o no.
 - D: otras fuentes (observacionales no incluidas en C, otras recomendaciones de expertos con las que el grupo que elabora las guías concuerda, series de casos, controles históricos, etc.).
 - «Aceptada por consenso general»: independientemente de lo establecido por otras guías, los autores de la presente recomendación de práctica clínica aceptan como válida la proposición considerada.
13. La guía fue desarrollada con absoluta independencia de financiadores externos a FASEN, institución que subvino los gastos implicados en reuniones y desplazamientos de los especialistas convocados.
14. La difusión de esta guía cuenta con la aprobación de la Comisión Directiva de FASEN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutiérrez S, Alcaraz G, Otero P, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:279-83.
2. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3-126.
3. De Groot L, Abalovich M, Alexander E, Amino N, Barbour L, Cobin R, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2543-65.
4. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page R. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: Effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:560-5.
5. McClain MR, Lambert-Messerlian G, Haddow JE, Palomaski BS, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. Sequential first and second trimester TSH, free thyroxine and thyroid antibody

- measurements in women with known hypothyroidism: A FASTER trial study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:129.e1-6.
6. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid.* 2009;19:391-4.
 7. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Eng J Med.* 2004;351:241-9.
 8. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3234-41.
 9. Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, Beck-Peccoz P. Adjustment of L-T4 substitute therapy in pregnant women with subclinical, overt or postablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:798-802.
 10. Loh J, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman K. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid.* 2009;19:269-75.
 11. Rotondi M, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Amato G, et al. Effects of increased thyroxine dosage pre-conception on thyroid function during early pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:695-700.
 12. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinshtein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception TSH levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid.* 2010;20:1175-8.
 13. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40:45-64.
 14. 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.
 15. Gutiérrez S, Alcaraz G, Abalovich M. Manejo y tratamiento médico de la enfermedad de Graves en el embarazo. En: Niepomnische H, editor. *Tratado argentino de tiroides.* 2010. p. 26-34.
 16. Korelitz JJ, Mc Nally DL, Masters MN, Li SX, Xu Y, Rivkees SA. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use and complications among pregnant women in the United States. *Thyroid.* 2013;23:758-65.
 17. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2725-33.
 18. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: A prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3234-41.
 19. Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012;18:360-73.
 20. Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:90-5.
 21. Cooper D. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005;352:905-17.
 22. Clementi M, di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: Delineation of the phenotype. *Am J Med Genet.* 1999;83:43-6.
 23. Barbero P, Valdez R, Rodríguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, et al. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: A case control study. *Am J Med Genet.* 2008;146A:2390-5.
 24. Clementi M, di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P. SAFE-Med Study Group Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:e337-41.
 25. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid.* 2014;24:1533-40.
 26. 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.
 27. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: A 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:69-75.
 28. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders D, Hannon WH, Gunter EW, Spencer C, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
 29. Surks MI, Hollowell JC. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4575-82.
 30. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:751-5.
 31. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:513-9.
 32. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: Meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616.
 33. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril.* 2011;95:2634-7.
 34. Vaquero E, Lazzarin N, de Carolis C, Valensise H, Baldi M, Moscarini M. Mild thyroid abnormalities and recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2000;43:204-8.
 35. Negro G, Formoso T, Mangieri A, Pezzarossa D, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: Effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2587-91.
 36. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: A prospective study. *Hum Reprod.* 2005;20:1529-33.
 37. Toulis K, Goulis D, Venetis C, Kolibianakis E, Negro R, Tarlatzis B, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing in-vitro fertilization: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:643-52.
 38. Fumarola A, Grani G, Romanzi D, del Sordo M, Bianchini M, Aragona AL, et al. Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70:336-41.
 39. Jatzko B, Vytiska-Bistofer E, Pawlik A, Promberger R, Mayerhofer K, Ott J. The impact of thyroid function on intrauterine insemination outcome — a retrospective analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:28-34.
 40. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;97:2920-2.

41. 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.
42. Springer D, Bartos V, Zima T. Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74:95-101.
43. La'ulu SL, Roberts WL. Second-trimester reference intervals for thyroid tests: The role of ethnicity. *Clin Chem*. 2007;53:1658-64.
44. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al., The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081-125.
45. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem*. 2001;38:329-32.
46. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen*. 2004;11:170-4.
47. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG*. 2008;115:602-6.
48. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero-Flores JL, Álvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes*. 2009;2:237.
49. Karakosta P, Chatzi L, Bagkeris E, Daraki V, Alegakis D, Castanas E, et al. First- and second-trimester reference intervals for thyroid hormones during pregnancy in 'Rhea' mother-child cohort, Crete, Greece. *J Thyroid Res*. 2011, <http://dx.doi.org/10.4061/2011/490783>, 2011.
50. Kuppens SM1, Kooistra L, Wijnen HA, Vader HL, Hasaart TH, Oei SG, et al. Neonatal thyroid screening results are related to gestational maternal thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:382-7.
51. Wang QW1, Yu B, Huang RP, Cao F, Zhu ZQ, Sun DC, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: The advantage of self-sequential longitudinal reference intervals. *Arch Med Sci*. 2011;7:679-84.
52. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VV, et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: The Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:646-52.
53. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: What is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:73-9.
54. Granfors M, Åkerud H, Berglund A, Skogö J, Sundström-Poromaa I, Wikström AK. Thyroid testing and management of hypothyroidism during pregnancy: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2687-92.
55. Amouzegar A, Ainy E, Khazan M, Mehran L, Hedayati M, Azizi F. Local versus international recommended TSH references in the assessment of thyroid function during pregnancy. *Horm Metab Res*. 2014;46:206-10.
56. Moreno-Reyes R, Glinioer D, van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3694-701.
57. Bergoglio LM, Mereshian P, Rodolfi P, Iglesias P, Spencer CA. Thyroid tests reference ranges in pregnancy: Studies on a borderline iodine sufficient cohort of Cordoba. En: XII Congreso Sociedad Latinoamericana de Tiroides. 2007. p. 56. Abstracts Book: P2.
58. Rodríguez F, Lutzky C, Ilera V, Zunino A, Glikman P, Scalise C, et al. Intervalos de referencia de TSH y hormonas tiroideas en el embarazo. *RAEM*. 2013;50:61. Resumen 13.
59. Fabbro D, Onetto A, Smithuis F, Hernández S, Papaleo N, Cárcano ME, et al. Distribución de los valores de hormonas del eje tiroideo en una población de embarazadas. *RAEM*. 2013;50:63. Resumen 15.
60. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:260.e1-6.
61. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Gary Cunningham F. Is total thyroxine better than free thyroxine during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:132.e1-6.
62. Bergoglio LM, Mestman JH. Guía para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. Edición en español. *RAEM*. 2005;42:1-134.
63. Abalovich M, Gutiérrez S, Alcaraz G, Maccallini G, García A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12:63-8.
64. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1993;81:349-53.
65. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1988;72:108-12.
66. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112:85-92.
67. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ. Cunningham FG subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105:239-45.
68. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1699-707.
69. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E44-8.
70. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1-37.
71. Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med*. 2006;51:59-63.
72. Dichtel LE, Alexander EK. Preventing and treating maternal hypothyroidism during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18:389-94.
73. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid*. 1992;2:147-52.
74. Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid*. 2013;23:1479-83.
75. Xiaohui Y, Yanyan C, Zhongyan S, Weiping T, Chenyang Li, Weiwei Z, et al. The pattern of thyroid function of subclinical hypothyroid women with levothyroxine treatment during pregnancy. *Endocrine*. 2013;44:710-5.

76. Negro R, Soldin O, Obregón ML, Stagnaro- Green A. Hypothyroxinemia and pregnancy. *Endocr Pract.* 2011;17:422-9.
77. Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M, Faber J, Juul A, Larsen T, et al. Gestational-age-specific reference ranges from different laboratories misclassifies pregnant women's thyroid status: Comparison of two longitudinal prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2013;170:329-39.
78. 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.
79. López Linares S, Martín Heer I, Cardozo Nieves A, Gerstenfeld S, Gallardo B, Abdala M, et al. Monitoreo de los desórdenes por deficiencia de yodo (DDI) en embarazadas de la región NOA. *Rev Argent Salud Pública.* 2012;3:47.
80. Casey BM, Dashe JS, Spong C, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated. Maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1129-35.
81. Finken MJ, van Eijsden M, Loomans EM, Vrijkotte TG, Rotteveel J. Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6-year-old offspring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1417-26.
82. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:825-9.
83. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: A 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59:282-8.
84. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6054-60.
85. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García-Fuentes E, Sánchez-Muñoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3234-41.
86. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: The importance of early iodine supplementation. *Thyroid.* 2009;19:511-9.
87. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366:493-501.
88. Lazarus J, Brown R, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3:76-94.
89. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: A Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4373-81.
90. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroliacono PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology.* 2001;64:262-6.
91. 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.
92. Glinoe D, Cooper DS. The propylthiouracil dilemma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:402-7.
93. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: Antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: Time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R13-20.
94. Patil-Sisodia K, Mestman J. Graves hyperthyroidism and pregnancy: A clinical update. *Endocr Pract.* 2010;16:118-29.
95. Mortimer RH, Tyack SA, Galligan JP, Perry-Keene DA, Tan YM. Graves' disease in pregnancy: TSH receptor binding inhibiting immunoglobulins and maternal and neonatal thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32:141-52.
96. Alcaraz G, Abalovich M, Martínez MP, Márquez MH, Gutiérrez S. Hipertiroidismo y embarazo ¿Es recomendable lograr una T4L en el límite superior normal en todas las pacientes tratadas con antitiroideos? XVI Congreso SAEM Buenos Aires 4 al 6 de noviembre de 2009. *RAEM.* 2009;46 Supl.:121. Resumen 35.
97. Gutiérrez S, Alcaraz G, Calabrese M, Stivel M, Vázquez A, García Gallo M, et al. Utilidad de TRAb y requerimientos maternos de antitiroideos en el manejo de pacientes con enfermedad de Graves. VIII Congreso FASEN 3 al 5 de noviembre de 2010. *RAEM.* 2010;47 Supl.:133. Resumen 59.
98. 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.
99. Momotani N, Iwama S, Momotani K, Ito K. Power of TSAB/TBII in diagnosing fetal thyrotoxicosis and predicting neonatal hyperthyroidism. *Thyroid.* 2007;17 Suppl. 1:S105.
100. Kamijo K. TSH-receptor antibodies determined by the first, second and third generation assays and thyroid-stimulating antibody in pregnant patients with Graves' disease. *Endocr J.* 2007;54:619-24.
101. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol.* 2002;99:1040-3.
102. Lescurat M, Sobrero G, Tarifa C, Aguirre C, Collet I, Silvano L, et al. Hospital de Niños de Córdoba, Servicio de Endocrinología, Córdoba. En: Join Meeting Milán 2013. 2013. p. 359. Abstract Book: P 1163.
103. Skuza KA, Sills IN, Stene M, Rapaport R. Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves disease. *J Pediatr.* 1996;128:264-8.
104. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: A cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:855-62.
105. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid.* 2014;24:1032-9.
106. Matsuura N, Konishi J, Fujieda K, Kasagi K, Iida Y, Hagiwara M, et al. TSH receptor antibodies in mothers with Graves' disease and outcome in their offsprings. *Lancet.* 1988;1:14-7.
107. Kempers MJ, van Tijn D, van Trotsenburg AS, de Vijlder J, Wiedijk B, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: Detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5851-8.
108. Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, Shibayama K, Fukushima M, Ishikawa N, et al. The mechanism of transient hypothyroidism in infants born to mothers with Graves' disease. *Pediatr Res.* 1997;42:214-8.
109. Mandel SH, Hanna CE, LaFranchi SH. Neonatal hypopituitary hypothyroidism associated with maternal thyrotoxicosis. *J Pediatr Endocrinol.* 1989;3:189-92.

110. Alcaraz G, Stivel M, Abalovich M, Vázquez A, Calabrese M, Gutiérrez S. Tratamiento de la enfermedad de Graves durante el embarazo. Hipotiroidismo central: repercusión fetal y neonatal poco difundida. XV Latin American Congress, Florianópolis, Brasil 20-23 de marzo de 2013, Abstract Book: PO 186. 2013; p. 23.
111. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsors by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22:1200-35.
112. Rosario PW. Should pregnant women older than 30 years without risk factors be investigated for thyroid dysfunction? *Thyroid*. 2012;22:445-6.
113. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1945-52.
114. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:203-7.
115. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliyas I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:645-50.
116. Chang DL, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston Area Medical Center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1452-6.
117. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1536-46.
118. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Lailla JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:547-60.
119. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200, 267.e1-267.e.7.
120. Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: A review and case studies. *Health Technol Assess*. 2004;8:1-206.
121. Laurberg P, Andersen SL, Pedersen IB, Andersen S, Carlé A. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79:297-304.
122. Silva Croome MC, Rodríguez MF, Lutzky C, Virga M, Portunato G, Glikman P, et al. Prevalencia de disfunción y autoinmunidad tiroidea por pesquisa universal en embarazo. X Congreso FASEN 2014; p. 95, núm. 52.
123. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al., AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med*. 2010;51:421-4.