

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Departamento de Postgrado

HIPOTIROIDISMO

EN EL

EMBARAZO

Implicancias materno fetales

Carrera de Especialista Universitaria en Clínica de la Nutrición y Endocrinología

Director: Prof. Dr. Norberto CEDOLA

Autor: María Paula RICCIARDI

RESUMEN

Se evaluaron en forma retrospectiva los pacientes asistidos en un servicio de Endocrinología y Nutrición de la ciudad de La Plata durante un año.

De un total de 3744 consultas anuales, el 46% correspondió a enfermedades tiroideas.

Durante el año en estudio, **39** pacientes hipotiroideas cursaron un embarazo. Ello corresponde al **5%** de las pacientes hipotiroideas y al **2%** del total de las consultas por tiroideopatías.

La tiroiditis autoinmune fue la causa del hipotiroidismo en el 85% de las pacientes.

El 51% de las pacientes asistió al especialista en el primer trimestre del embarazo.

Los anticuerpos anti tiroideos fueron positivos en el 40-80% de las pacientes.

La sintomatología más frecuente entre las pacientes en estudio fue el bocio, sequedad cutánea, caída exagerada del cabello, astenia psicofísica y constipación

El 25% de las pacientes tuvo antecedentes de abortos espontáneos.

El 20% de las pacientes del presente estudio estaban sin tratamiento sustitutivo al momento de la primera consulta

Las patologías más frecuentemente halladas en las pacientes fueron el asma bronquial, el síndrome de ovario poliquístico, y la hipertensión arterial.

De las 39 pacientes estudiadas, pudieron recolectarse los datos de 25 recién nacidos

La hipertensión arterial fue la complicación materna más frecuente y se asoció a la consulta tardía y a valores supranormales de TSH

Los anticuerpos antitiroideos fueron positivos en el 100% de las pacientes que presentaron complicaciones.

El parto de pre término fue la complicación fetal mas frecuente y se presentó en recién nacidos de madres con hipotiroidismo clínico y bioquímico y autoinmunidad tiroidea positiva.

Palabras clave: hipotiroidismo - embarazo - complicaciones materno fetales.

INTRODUCCION

Desde hace varias décadas es conocido que el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo presenta modificaciones en mujeres normales durante el embarazo. Si bien la fisiología tiroidea materna y fetal son diferentes, ambos sistemas interactúan a través de la placenta y del líquido amniótico, lo cual permite la transferencia de iodo y de hormonas tiroideas de la madre al feto.

El pasaje transplacentario de tiroxina (T4) particularmente durante el primer trimestre del embarazo, adquiere gran importancia para el desarrollo neurológico fetal y el adecuado coeficiente de inteligencia (CI) en los niños, especialmente en áreas iodo deficientes (1, 2, 3).

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

Normalmente la glándula tiroides capta iodo (I) contra gradiente, a través del simporter de iodo-sodio (NIS). Dentro de la célula tiroidea el iodo se organifica, por acción de la tiroperoxidasa (TPO).

Los residuos tirosilo de la tiroglobulina (TG), proteína específica del tejido tiroideo y presente en el coloide, son iodados. Se forman monoiodotironina (MIT) y diiodotironina (DIT) que se acoplan para formar triiodotironina (T3) y tiroxina (T4), los cuales son almacenados en la TG del coloide.

Posteriormente se produce la hidrólisis de TG; MIT y DIT son deshalogenados en la tiroides y el I pasa a formar parte del pool intratiroideo de I. Pequeñas cantidades de DIT y MIT, como así también de TG, son liberadas a la circulación conjuntamente con las hormonas tiroideas. Todos estos pasos son estimulados por la tirotrópina hipofisaria (TSH) (fig 1)

Las hormonas T3 y T4 se secretan en forma libre y se transportan en plasma unidas a

proteínas: globulina ligadora de tiroxina (tiroxine binding globuline, TBG), transtiretina y albúmina. En condiciones normales la TBG es la principal proteína transportadora de hormonas tiroideas, teniendo mayor afinidad por T4 que por T3.

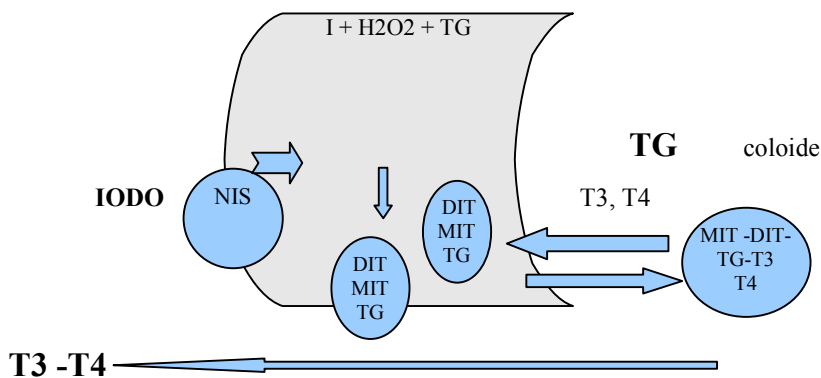


Figura 1. Síntesis de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas ejercen un feedback negativo sobre la hipófisis inhibiendo la secreción de TSH.

La inhibición de la TSH depende del contenido intrahipofisario de T3. Esta hormona proviene del plasma y de la deshalogenación local de T4 por la 5 deiodinasa II. Siendo la hipófisis el tejido con mayor número de receptores para hormonas tiroideas, la TSH se considera como el parámetro más sensible y confiable para valorar la función tiroidea.

La TSH es inhibida por neurotransmisores como la dopamina y estimulada por la hormona liberadora de tirotrópica (TRH) hipotalámica, aunque el estímulo más importante para su secreción es el déficit de hormonas tiroideas.

Las hormonas libres atraviesan las membranas de los órganos blanco, se unen principalmente a receptores nucleares y regulan la expresión de diferentes genes. Ejercen su acción tiromimética estimulando o inhibiendo la síntesis proteica (1, 4, 5) (fig 2).

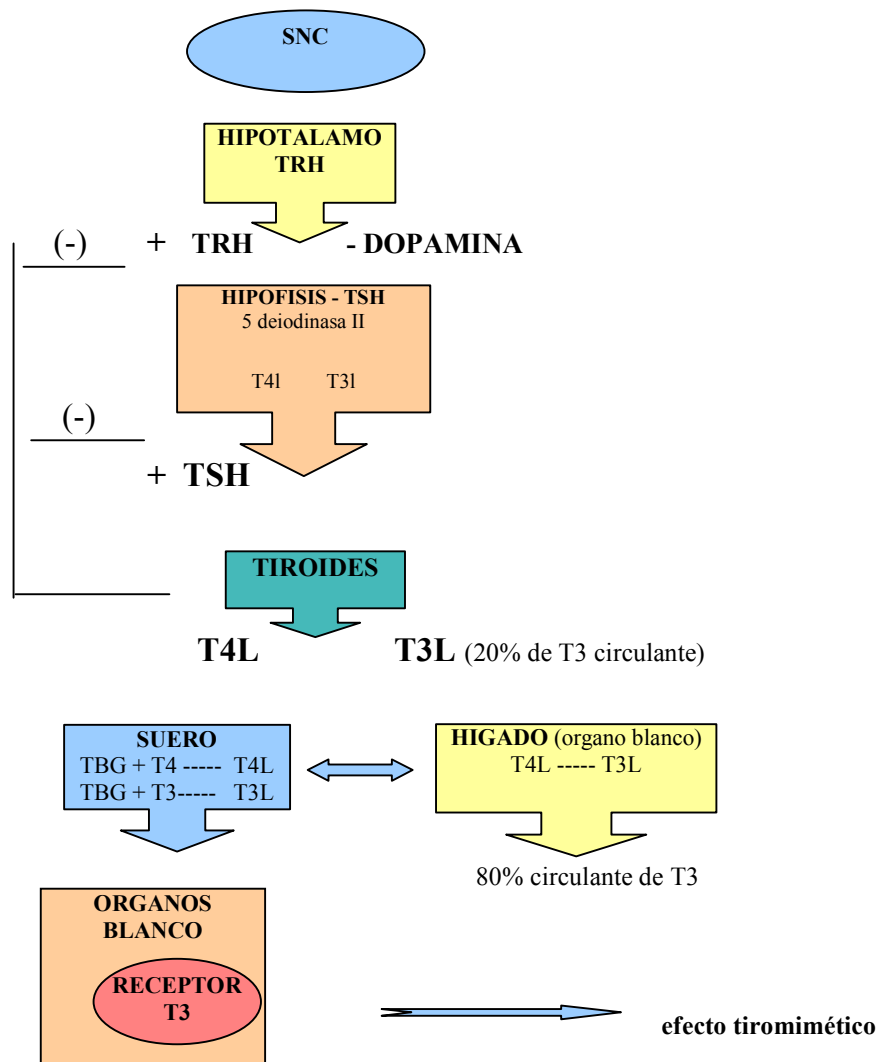


Figura 2. Eje hipotalamo-hipofiso-tiroideo

Esta bien establecido el rol crítico que ejercen las hormonas tiroideas sobre el crecimiento y desarrollo normales del feto, como así también la morbilidad, cambios en el comportamiento y disminución de las capacidades cognitivas que producen los diferentes síndromes de deficiencia de hormona tiroidea durante la gestación (1, 6). Además, el retraso en restablecer el status tiroideo en el neonato en desarrollo puede acarrear complicaciones neurológicas a menudo irreversibles, las cuales podrían haber

sido evitadas con el adecuado aporte de hormonas tiroideas. Incluso con óptima y oportuna terapia de reemplazo tiroidea, a menudo hay secuelas neurológicas que, aunque sutiles, progresan en la niñez.

Por lo señalado anteriormente, debemos considerar en esta problemática los aspectos maternos, placentarios y fetales.

ASPECTOS MATERNOS

Durante el embarazo, la producción de estrógenos aumenta progresivamente, elevando la síntesis hepática de TBG aproximadamente al doble o triple con respecto a los niveles previos al embarazo.

Este ascenso alcanza una meseta hacia la semana 20 de la gestación (1, 3) y provoca un cambio en los rangos de referencia de T3 y T4 totales de aproximadamente 1.5 veces con respecto a los niveles de mujeres no embarazadas (7).

Además debe considerarse la actividad estimulante que ejerce sobre la tiroides la gonadotropina coriónica humana (hCG), que tiene homología estructural con la TSH (fig. 3) (1, 8).

Por este motivo, para evaluar función tiroidea durante el embarazo, se sugiere medir T4 libre (cuya determinación no está influenciada por la TBG), la cual alcanza el límite superior normal durante el primer trimestre del embarazo y llega a valores subnormales durante el tercero (3, 8, 9, 10).

Estos cambios también se asocian a una disminución de la TSH sérica en el primer trimestre, de modo que es posible observar valores subnormales de TSH en aproximadamente el 20% de los embarazos normales (1, 7).

De tal manera, el pico de hCG y el nadir de TSH ocurren simultáneamente alrededor de las 10-12 semanas de gestación.

Por otro lado, la concentración de tiroglobulina se eleva durante el embarazo, pero principalmente hacia el final del mismo. Después del parto disminuye aunque puede permanecer por encima de su valor normal en aproximadamente un 25% de los casos

durante 6 meses. Este aumento se atribuye al incremento del volumen que sufre la glándula tiroidea durante el embarazo (9, 11).

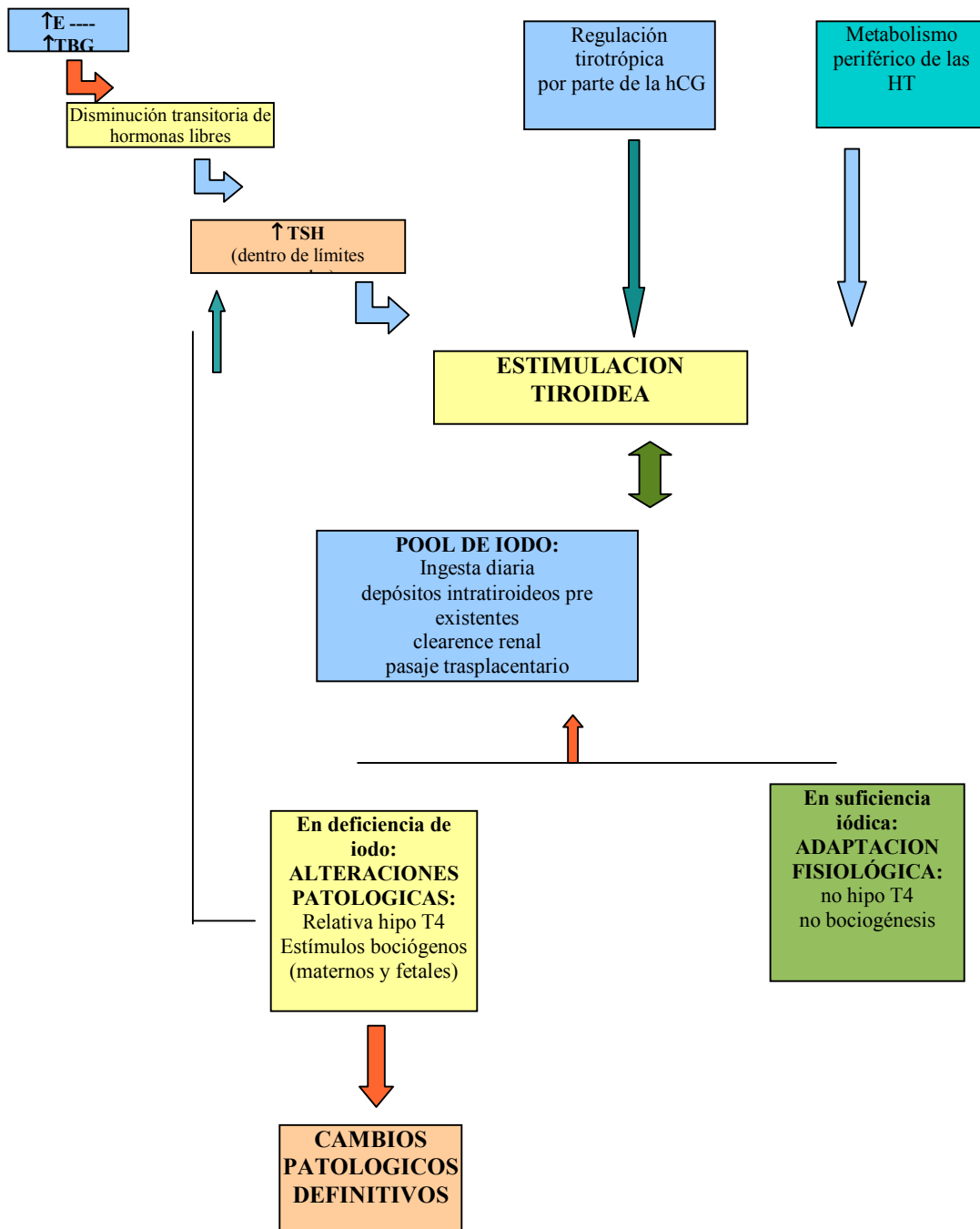


Figura 3. fisiopatología tiroidea en el embarazo

Como vimos anteriormente, durante el primer trimestre del embarazo se observa una disminución de TSH y un modesto aumento de T4 libre. A partir de entonces, y durante el segundo y tercer trimestre, se ha observado una disminución de T4 libre de aproximadamente un 20% por debajo de la media normal. Esta disminución se intensifica cuando el estado nutricional de la madre con respecto al iodo está restringido o es deficiente.

La disminución en la disponibilidad de hormonas tiroideas maternas puede ser un factor crítico que afecte el desarrollo neurológico del feto en las etapas iniciales de gestación, antes de que la glándula tiroidea fetal adquiera la capacidad de sintetizar hormonas; esto ocurre aproximadamente entre las semanas 10 y 12 de gestación.

Estudios recientes muestran un aumento de pérdidas fetales y déficit en el coeficiente intelectual de los niños nacidos de madres con hipotiroidismo no diagnosticado (12, 13, 14).

Leung y col (13) en un estudio sugieren que el diagnóstico y tratamiento precoces del hipotiroidismo pueden evitar los efectos a largo plazo de los niveles bajos de hormonas tiroideas sobre los sistemas psicomotor y auditivo de los neonatos.

El hipotiroidismo es una condición caracterizada por la producción insuficiente de iodotironinas por parte de la glándula tiroides (hipotiroidismo primario) o bien por disminución del estímulo hipofisario (hipotiroidismo secundario) o hipotalámico (hipotiroidismo terciario).

El **hipotiroidismo primario** puede clasificarse en cuatro estadios (Tabla 1). Los dos primeros son subclínicos, el tercero es leve o moderado y el cuarto es el típico hipotiroidismo florido que caracteriza históricamente a esta enfermedad (15).

ESTADIO	T3	T4	TSH	TRH - TSH
1	N	N	N	↑
2	N	N	↑	↑
3	N	↓	↑	↑
4	↓	↓	↑	↑

Tabla 1. Estadios del hipotiroidismo
(N: normal; ↑: aumentado; ↓: disminuido)

Las causas de hipotiroidismo son las siguientes:

- ✚ Tiroiditis autoinmune (tiroiditis de Hashimoto)
- ✚ Post tratamiento del hipertiroidismo y de la patología nodular (post radio-yodo o post cirugía de tiroides respectivamente)
- ✚ Errores congénitos del metabolismo del yodo (bocios dishormonogénicos)
- ✚ Disgenesias tiroideas.
- ✚ Otras: fase hipotiroidea de las tiroiditis, enfermedades infiltrativas, infecciosas, radiaciones accidentales, hipotiroidismo inducido por drogas o por deficiencia de yodo.
- ✚ Hipotiroidismo central: hipofisario o hipotalámico.

El hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune es en el adulto la causa casi excluyente de hipotiroidismo primario espontáneo, como así también en la mujer embarazada. Por lo tanto, la búsqueda de títulos positivos de anticuerpos antitiroideos es obligatoria en todo paciente en que se sospeche esta enfermedad (7, 8, 15)

ASPECTOS FETALES

Como hemos visto anteriormente, la tiroides fetal adquiere la capacidad de sintetizar hormonas entre las 10-12 semanas de gestación aproximadamente. Esta glándula es muy sensible a las variaciones en el aporte de yodo y carece de los mecanismos autorregulatorios de la tiroides adulta, que permitan modificar el transporte del mismo en función del aporte.

La maduración hipotalámica y el desarrollo del sistema portal hipotálamo-hipofisario fetal comienza entre las 8va-9na semanas y va madurando a lo largo de la gestación. Si bien la síntesis de TRH y TSH ya es evidente en esta etapa, el mecanismo de feedback negativo de la T4 sobre la TSH recién se irá desarrollando durante la última mitad de la gestación y los 2 meses de vida extrauterina. Durante el segundo trimestre del embarazo se incrementan los niveles fetales de T4, debido a una mayor secreción tiroidea y a la aparición plasmática de TBG (3, 16).

ASPECTOS PLACENTARIOS

Finalmente, debemos considerar el rol de la placenta en la regulación tiroidea materno-fetal.

Antes del comienzo de la función tiroidea fetal hay una transferencia de hormonas tiroideas de la madre al feto, sugiriendo un importante papel de dichas hormonas en el crecimiento fetal precoz.

La placenta es impermeable a la TSH, pero la TRH por el contrario sí la atraviesa, al igual que el yodo; siendo la glándula tiroides fetal susceptible a la inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas inducida por el yodo. Así, si se administra yodo a la madre en excesiva cantidad, puede provocar hipotiroidismo fetal y bocio (16, 17).

Además, la placenta es un lugar activo de desyodación de T3 y T4, impidiendo que ambas hormonas alcancen el compartimiento fetal en cantidades significativas, estableciéndose así un marcado gradiente de T3 y T4 entre la circulación materna y la fetal.

En conclusión, se destaca el concepto de que la hipofunción tiroidea materna durante el embarazo, aun siendo subclínica (y muy especialmente si está presente en la gestación temprana), puede asociarse con un trastorno en el desarrollo cerebral normal del feto. La reducción potencial de las capacidades intelectuales fetales puede finalmente resultar del efecto deletéreo del hipotiroidismo materno solo, de un trastorno de la tiroides fetal, o de una combinación de ambos (18 19).

Con respecto al hipotiroidismo materno, los efectos negativos de la hipotiroxinemia son predominantes cuando se manifiestan sobre el desarrollo de las estructuras cerebrales fetales en la primera mitad de la gestación.

La alteración del desarrollo psico-neuro-intelectual puede ocurrir en el recién nacido aún en presencia de hipotiroxinemia materna leve y quizás hasta transitoria y en ausencia de anomalías detectables de la función tiroidea del recién nacido.

La detección sistemática de tiroiditis auto inmune y la evaluación del status tiroideo, seguidos de su corrección y tratamiento, son beneficiosas para las potencialidades psico-neuro-intelectuales del hijo y para la salud de la madre (11). Toda demora en diagnosticar y/o tratar el hipotiroidismo materno puede costar puntos del CI al niño, con las consecuencias educacionales, socio-económicas y de salud pública que son previsibles.

OBJETIVOS

- ✚ Estudiar la prevalencia de hipotiroidismo y embarazo en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Interzonal General de Agudos “José de San Martín” de la ciudad de La Plata.
- ✚ Evaluar la función y auto inmunidad tiroidea al momento de la consulta.
- ✚ Establecer el momento de la gestación en que las pacientes asistieron a la primer consulta.
- ✚ Determinar el impacto del hipotiroidismo sobre la madre y el neonato.

MATERIAL Y METODOS

Población estudiada:

Fueron evaluadas en forma retrospectiva las consultas realizadas al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Interzonal General de Agudos “José de San Martín” de la ciudad de La Plata durante un año (junio de 2002 – junio de 2003).

Para la recolección de datos se utilizó una planilla previamente confeccionada (se adjunta) en la que constaron los datos filiatorios, antecedentes personales y familiares, examen físico y datos de laboratorio de las pacientes.

Las consultas fueron agrupadas según patologías prevalentes. Entre las consultas por enfermedades tiroideas, se evaluaron las pacientes que cursaron hipotiroidismo y embarazo.

Diagnóstico bioquímico:

A las pacientes, además de los análisis de laboratorio de rutina, se les realizaron las determinaciones de:

- ✓ **Tirotropina (TSH);** determinada por análisis radio inmuno-métrico (IRMA), tubo recubierto (fase sólida) DPC; con un rango de referencia de 0.5 - 5 μ UI/ml.

- ✓ **Tiroxina libre (T4I);** determinada por radio inmuno ensayo (RIE), tubo recubierto (fase sólida) DPC; con un rango de referencia de 0.8 - 1.8 ng%.

- ✓ **Auto anticuerpos anti fracción microsomal y anti tiroglobulina** determinados mediante aglutinación pasiva de partículas de gelatina sensibilizadas, SERODIA BAYER.

El diagnóstico de **Hipotiroidismo** se estableció mediante los siguientes valores hormonales (15):

- ✓ TSH ≥ 5 μ UI/ml y/o
- ✓ T4 libre < 0.8 ng%
- ✓ Para evaluar autoinmunidad, se consideraron negativos los títulos de auto anticuerpos antitiroideos menores a 1/400.

Mientras que el diagnóstico de **Hipotiroidismo subclínico** se realizó teniendo en cuenta los siguientes valores hormonales (15):

- ✓ TSH ≥ 5 μ UI/ml con
- ✓ T4 libre dentro del rango normal

El **embarazo** fue diagnosticado por examen físico clínico-obstétrico, estudio ecográfico y/o por laboratorio mediante aglutinación directa de partículas de látex adsorbidas con anticuerpos anti hCG (Fecund Test) Wiener.

Análisis estadístico:

Se utilizaron parámetros de posición (media y rango).

Respuesta al tratamiento y/o modificación de dosis de l-T4

Controles posteriores

NACIMIENTO: Parto:

Cesárea:

Edad gestacional:

NEONATO: Apgar:

Sexo:

Peso:

Complicaciones:

Detección de errores congénitos:

Lactancia: SI

NO por qué?

RESULTADOS

1. Prevalencia:

Se realizaron **3744** consultas al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Interzonal General de Agudos “José de San Martín” la ciudad de La Plata durante un año (desde junio de 2002 hasta junio de 2003).

1738 consultas (46%) correspondieron a enfermedades tiroideas; **1518** (41%) a diabetes mellitus y el resto a otras endocrinopatías (Gráfico 4).

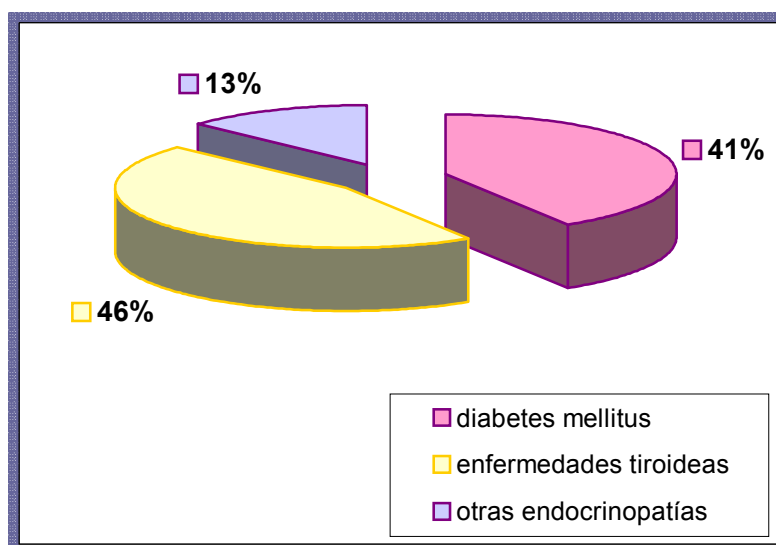


Gráfico 4. Porcentaje de consultas anuales

De la totalidad de consultas por enfermedades tiroideas, **810** (47%) correspondieron a hipotiroidismo. El resto se completó con otras tiroideopatías (hipertiroidismo, neoplasias, enfermedad nodular y tiroiditis) (Gráfico 5).

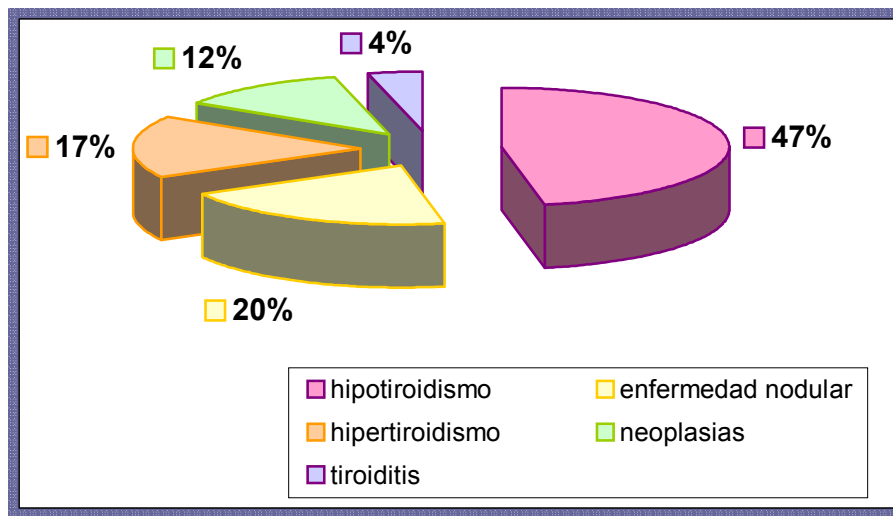


Gráfico 5. Porcentaje de enfermedades tiroideas

De las 810 pacientes hipotiroideas, **39** cursaron un embarazo durante el año del estudio. Ello correspondió al **5%** de las pacientes hipotiroideas y al **2%** del total de las consultas por tiroideopatías (Gráficos 6 y 7).

La edad de las pacientes fue de 26 años (r 17-38).

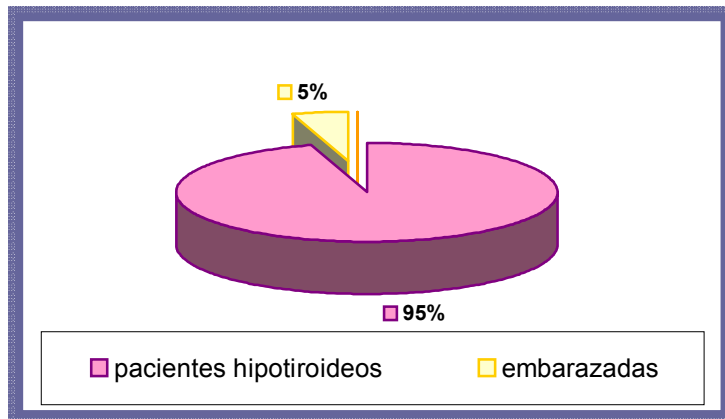


Gráfico 6. Prevalencia de embarazo en el hipotiroidismo

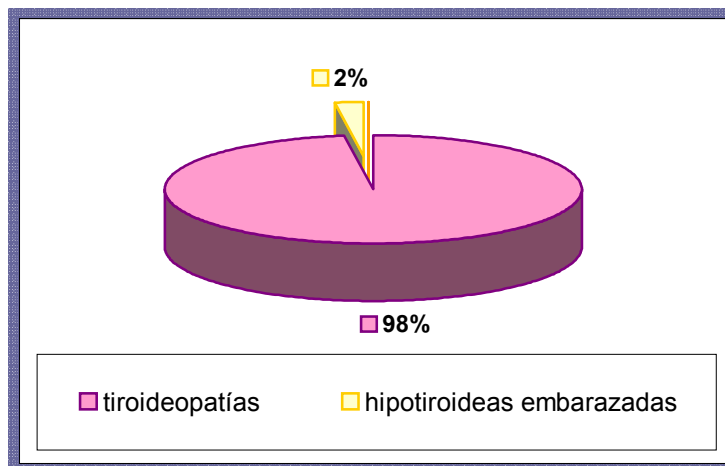


Gráfico nro 7. Prevalencia de hipotiroidismo y embarazo en las tiroideopatías

2. Causas de hipotiroidismo en la población estudiada

En el **85%** de las pacientes la causa del hipotiroidismo fue la **tiroiditis autoinmune (TAI) o tiroiditis de Hashimoto**. El 15% restante correspondió al estado post ablativo,

ya sea post quirúrgico (10%) o post radio yodo (5%) como parte del tratamiento de la enfermedad nodular tiroidea o del hipertiroidismo respectivamente (Gráfico 8).

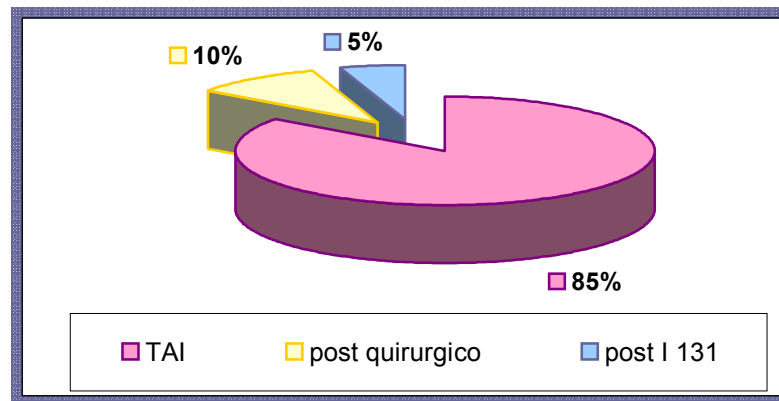


Gráfico 8. Etiología del hipotiroidismo en las pacientes estudiadas (TAI: tiroiditis auto inmune)

3. Momento de la consulta

El 51% de las pacientes consultó por primera vez al endocrinólogo antes de las 12 semanas de embarazo; el 33% lo hizo durante el segundo trimestre y el 16% restante hizo su primer consulta más allá del tercero (Gráfico 9).

A su vez, dentro del grupo que consultó por primera vez en el primer trimestre de gestación, solamente el 10% de las pacientes lo hizo antes de las 4 semanas; el 40% consultó entre las semanas 5 - 8 y el 50% restante lo hizo entre las semanas 9 - 12 del embarazo (Gráfico 10).

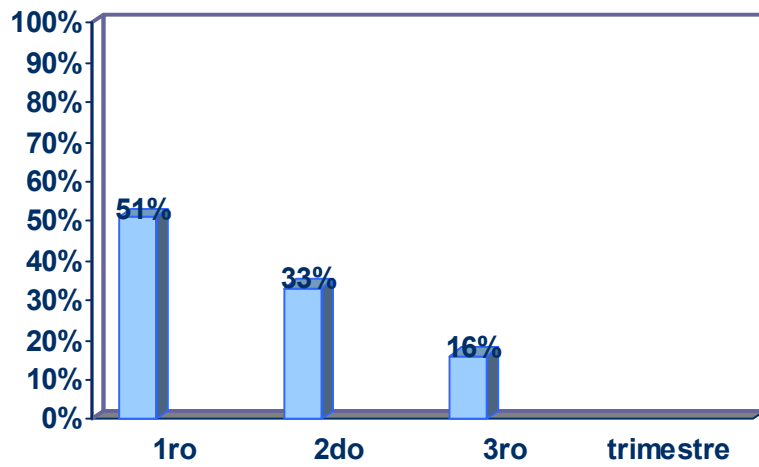


Gráfico 9. Momento de la primer consulta, por trimestres.

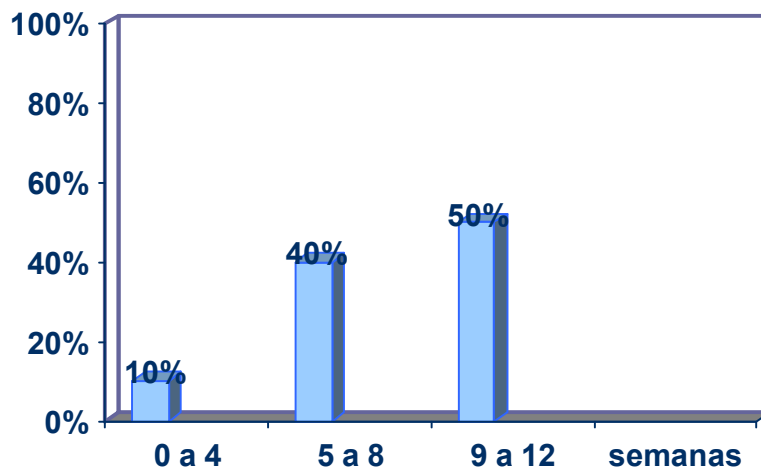


Gráfico 10. Momento de la primer consulta, por semanas, dentro del primer trimestre.

4. Datos bioquímicos

4.1 Determinación de TSH

El 48% de las pacientes hizo su primer consulta al endocrinólogo con valores de TSH dentro del rango normal de referencia; es decir, entre 0.5 – 5 μ UI/ml para el método utilizado en el hospital.

Sin embargo sólo la mitad de ellas presentó valores de TSH entre 0.5 - 2.5 μ UI/ml. El resto de las pacientes presentó valores de TSH inicial superiores al rango normal. (Gráfico 11).

La media (X) de TSH inicial de las pacientes fue de **12, 88 μ UI/ml**.

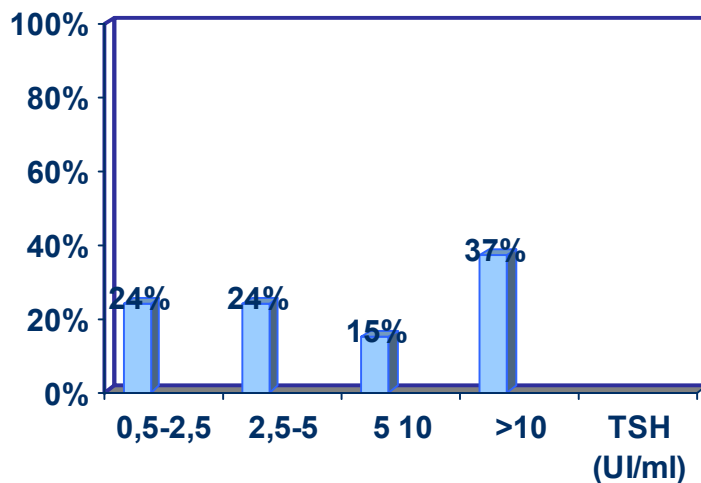


Gráfico 11. Valor de TSH al momento de la primer consulta

4.2 Determinación de T4 libre

El 74% de las pacientes presentó valores de **T4 libre** dentro de los rangos normales (0.8 – 1.8 ng%), con una media (X) de **1,02ng%** (Gráfico 12).

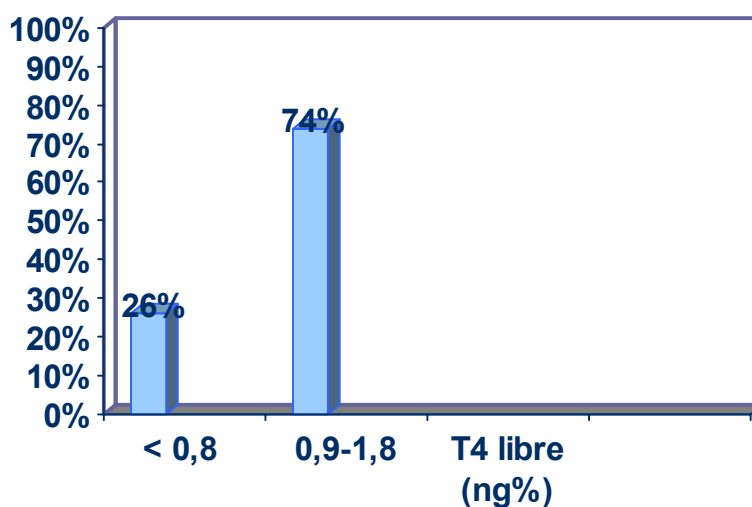


Gráfico 12. Valor de T4 libre al momento de la primer consulta

En estos casos se atribuyó mayor relevancia al valor de TSH, estableciéndose así el diagnóstico de **Hipotiroidismo subclínico**, es decir, valores de TSH elevados con T4 libre normal.

4.3 Determinación de anticuerpos anti tiroideos

Se evaluaron los títulos de anticuerpos anti fracción microsomal y anti tiroglobulina por separado.

En su primer evaluación bioquímica, los **anticuerpos anti tiroglobulina** fueron positivos en el 40% de las pacientes, aunque con diferente expresión inmunológica (Gráfico 13), mientras que los **anticuerpos anti fracción microsomal** fueron positivos en el 80% de las mismas (Gráfico 14).

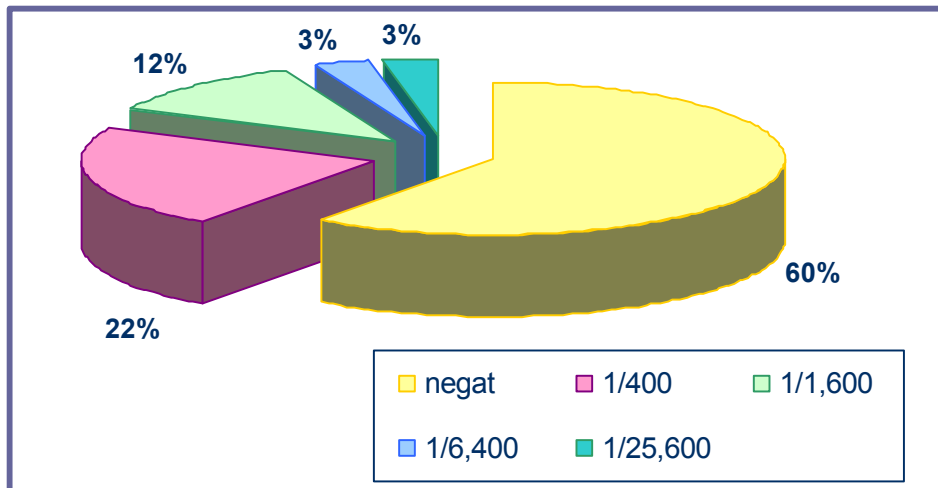


Gráfico 13. Porcentaje de anticuerpos anti tiroglobulina

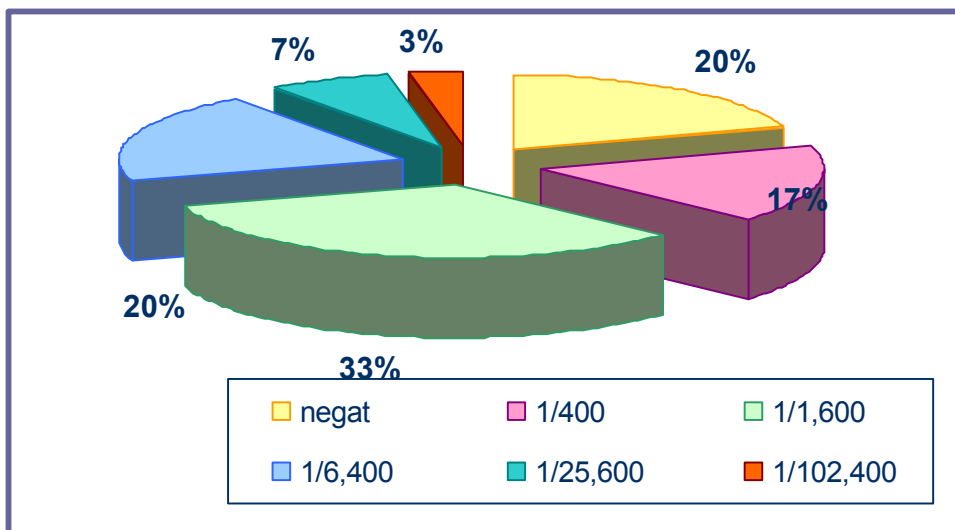


Gráfico 14. Porcentaje de anticuerpos anti fracción microsomal

5. Sintomatología asociada

A pesar de que mucha de la sintomatología del hipotiroidismo puede confundirse con los signos y síntomas presentes en cualquier embarazo normal, las pacientes presentaron principalmente bocio, sequedad cutánea, caída exagerada del cabello, astenia psicofísica y constipación (Tabla 2)

6. Tasa de abandonos

No se pudieron recabar los datos posteriores a la primera consulta en el 33% de las pacientes; ya sea porque discontinuaron sus consultas o porque el parto se llevó a cabo en otro hospital.

SIGNO - SINTOMA	%
Bocio	43
Sequedad cutánea	23
Caída del cabello	12.8
Constipación	10
Astenia	7.7
Palpitaciones	5
Nerviosismo	5
Exoftalmos	5
Insomnio	5
Depresión	2.6
Hirsutismo	2.6
Otros (cefalea, onicólisis, náuseas y vómitos)	2.6

Tabla 2. Signo - sintomatología asociada

7. Antecedentes de abortos

El 25% de las pacientes tuvo antecedentes de abortos espontáneos, todos ellos ocurridos en el primer trimestre de la gestación. Cabe destacar que el 70% de ellas presentó títulos positivos de anticuerpos anti tiroideos.

8. Momento del diagnóstico

El 94% de las pacientes del estudio eran hipotiroideas pre – gestacionales; es decir que sólo a 2 pacientes (el 6% restante) se les hizo el diagnóstico de hipotiroidismo durante su embarazo. Dichas pacientes fueron derivadas por el Servicio de Obstetricia de nuestro hospital.

9. Tratamiento

El 20% de las pacientes del presente estudio estaban sin tratamiento sustitutivo con levotiroxina (l-T4) al momento de la primera consulta. El 21% mantuvieron la dosis inicial durante todo el embarazo y el 59% restante tuvo que aumentarla en aproximadamente un 50% con respecto a la dosis previa al embarazo (Gráfico 15).

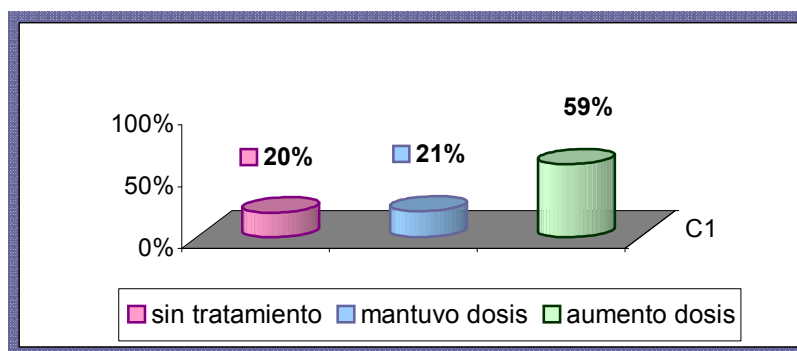


Gráfico 15. Modificación de dosis de levotiroxina durante el embarazo

10 .Patologías asociadas

Las patologías más frecuentemente halladas en las pacientes estudiadas fueron el **asma bronquial**, el **síndrome de ovario poliquístico**, y la **hipertensión arterial** (Tabla 3).

PATOLOGIA	%
Asma bronquial	7.7
Síndrome de ovario poliquístico	5
Hipertensión arterial	5
Síndrome vertiginoso	2.6
Diabetes tipo1	2.6
Hipoparatiroidismo post quirúrgico	2.6
Alopecia areata	2.6
Prolactinoma	2.6
Obesidad mórbida	2.6

Tabla 3. Enfermedades asociadas

11. Datos del nacimiento

De las 39 pacientes estudiadas, pudieron recolectarse los datos de 25 recién nacidos (23 embarazos simples y un gemelar). De los 25 recién nacidos, el 52% correspondió a sexo femenino, y el 48% a sexo masculino (Gráfico 16).

El nacimiento se produjo por vía vaginal en el 88% de los casos, y por cesárea en el 12% restante (Gráfico 17), siendo la causa mas frecuente de ésta (47% de los casos) la hipertensión arterial.

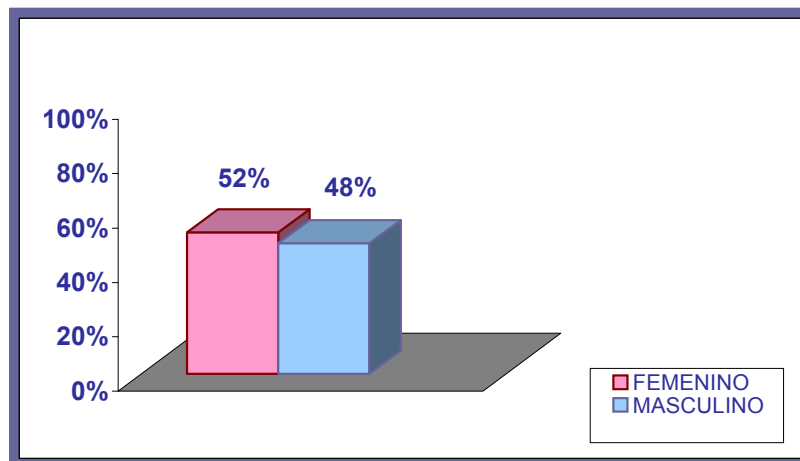


Gráfico 16. Distribución de los recién nacidos por sexo

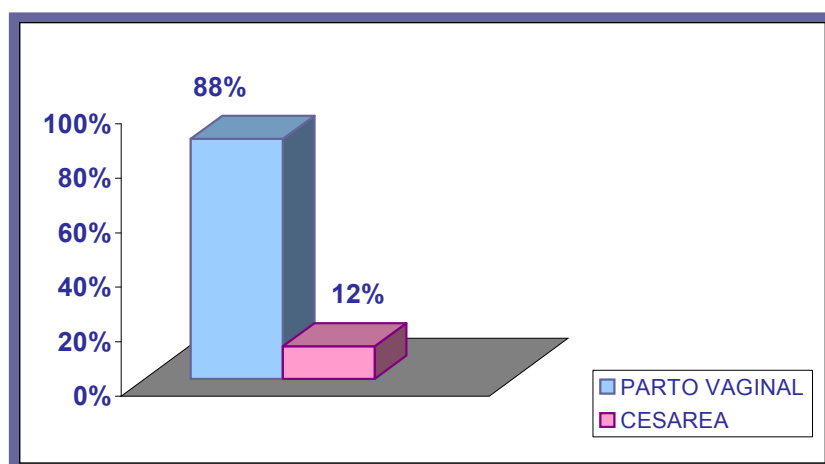


Gráfico 17. Vía de nacimiento de los recién nacidos

La edad gestacional promedio fue de 38 semanas (r 34 - 42).

El peso promedio de los recién nacidos fue de 3050 gramos (r 2200 – 4100).

El **test de APGAR** resultó 9/10 puntos en el 79% de los recién nacidos, y 7/8 puntos en el 21% restante. No se detectaron valores de puntaje APGAR inferiores (Gráfico 18). Se consideró óptimo un APGAR entre 7 y 10 puntos (20)

Con respecto al **test de detección de errores congénitos del metabolismo (DEC)** sólo pudieron obtenerse los resultados de 15 de los 25 nacimientos. Todos ellos fueron de resultado negativo.

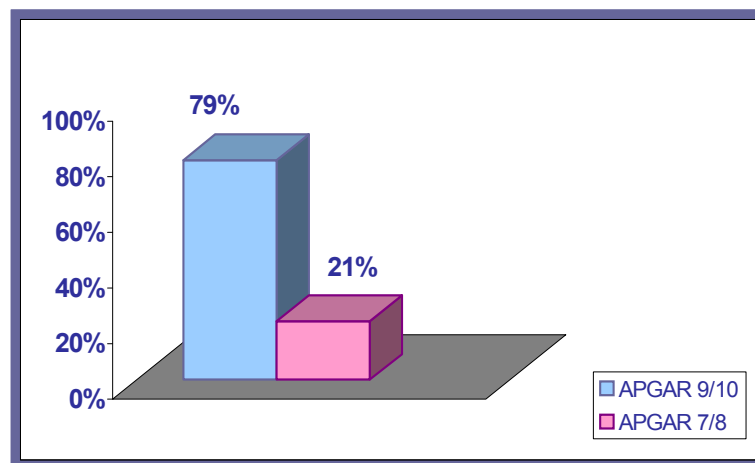


Gráfico nro 18. Puntaje APGAR de los recién nacidos

12. Complicaciones maternas

Las complicaciones maternas se produjeron en 12 pacientes, o sea, en el 31% de los casos. La más frecuente fue la **hipertensión arterial (HTA)**, es decir, aquella que cursa con valores de tensión arterial diastólica mayores/iguales a 90 mmHg durante cualquier etapa del embarazo (21) (Tabla 4).

Se realizó un correlato entre la semana del embarazo en que las pacientes iniciaron el tratamiento sustitutivo con IT4 (y/o hicieron su primera consulta endocrinológica) y las complicaciones presentadas (Tabla 5)

PATOLOGIA	%
HTA gestacional	42
Hiperemesis gravídica	8
Agalactia	8
Colestasis	8
Diabetes gestacional	8
Placenta previa	8
Hipoglucemia	8

**Tabla 4. Complicaciones maternas
(HTA: hipertensión arterial)**

PATOLOGIA	Semana de gestación
HTA gestacional	15.8 (9-22)
Hiperemesis gravídica	9
Agalactia	17
Colestasis	14
Diabetes gestacional	10
Placenta previa	12
Hipoglucemia	5

Tabla 5. Relación entre la semana de gestación de la primer consulta y la presencia de complicaciones

Asimismo se realizó la misma correlación entre el valor de TSH y auto anticuerpos que presentaban dichas pacientes al momento de la primer consulta (Tabla 6).

PATOLOGIA	TSH (μUI/ml)
HTA gestacional	10.47(0.6-16.78)
Agalactia	2.85
Hiperemesis gravídica	30.2
Colestasis	23.6
Diabetes gestacional	57.81
Placenta previa	6.6
Hipoglucemia	4.8

Tabla 6. Relación entre valor de TSH al momento de la primera consulta y la presencia de complicaciones.

En cuanto a los anticuerpos anti tiroideos, el 100% de las pacientes que tuvieron complicaciones durante su embarazo presentaron títulos positivos tanto de anticuerpos anti tiroglobulina como anti fracción microsomal.

13. Complicaciones fetales

Las complicaciones fetales se presentaron en el 32% de los nacimientos. La más frecuente fue el parto de pre - término, es decir, aquél que se produce antes de las 35 semanas de gestación (21) (Tabla 7).

PATOLOGIA	%
Pre término (<35semanas)	62.5
Ictericia neonatal	25
Hidrocele	12.5
Pequeño p/edad gestacional	12.5
Disfunción hepática	12.5
Bradicardia fetal	12.5
Neumotórax	12.5
Anemia	12.5
Macrosomía (>4000gramos)	12.5
Post término (>40semanas)	12.5

Tabla 7. Complicaciones fetales

Considerando la muerte fetal y/o abortos, 2 de los 39 embarazos iniciales (5, 12%) terminaron en aborto, es decir, antes de las 20 semanas de gestación.

Uno fue a las 8 semanas, cuya madre no se realizó análisis de laboratorio y refirió toma irregular de levotiroxina.

El otro aborto se produjo a las 11 semanas y requirió legrado; la paciente había consultado a las 5 semanas de gesta y sin tratamiento. Si bien se encontraba eutiroidea, la paciente presentaba anticuerpos anti fracción microsomal positivos.

Se compararon los datos de las complicaciones fetales con respecto al valor materno de TSH inicial y a la semana en que ellas consultaron por primera vez (Tablas 8 y 9).

Dichas pacientes presentaron una TSH inicial promedio de 18.86 μ UI/ml e hicieron su primera consulta al endocrinólogo a las 14.46 semanas de gestación, en promedio.

PATOLOGIA	Semana de gestación
Pre término (<35 semanas)	9.5 (8-12)
Ictericia	13.5 (13-14)
Hidrocele	12
Pequeño p/edad gestacional	8
Disfunción hepática	12
Bradicardia fetal	8
Neumotórax	9
Anemia	10
Macrosomía (>4000gramos)	17
Post término (>40semanas)	12

Tabla 8. Relación entre las complicaciones fetales y la semana de la primer consulta

PATOLOGIA	TSH (μUI/ml)
Pre término (<35semanas)	7.54 (0.6-16.78)
Ictericia	12.34 (1.08-23.6)
Hidrocele	16.78
Pequeño p/edad gestacional	8
Disfunción hepática	16
Bradicardia fetal	51.7
Neumotórax	4.2
Anemia	21.8
Macrosomía (>4000gramos)	68
Post término (>40semanas)	7.4

Tabla 9. Relación entre las complicaciones fetales y el valor de TSH materna en la primera consulta

Con respecto a la autoinmunidad, el 100% de los recién nacidos que presentaron complicaciones eran hijos de madres con anticuerpos anti tiroideos positivos.

DISCUSION

La prevalencia del hipotiroidismo durante el embarazo es, en general, de 0.9 a 2.5% de las mujeres que viven en áreas iodo suficientes (9).

En el presente trabajo la prevalencia de hipotiroidismo en el embarazo fue del 5% de todas las hipotiroideas atendidas en el lapso de un año, lo cual representó el 1.04% del total de las consultas anuales.

La etiología más frecuente del hipotiroidismo primario en regiones iodo suficientes es la tiroiditis auto inmune (o tiroiditis de Hashimoto). Esto coincide con los resultados de este trabajo, en el cual la tiroiditis auto inmune fue la causa del 85% de los hipotiroidismos, completándose el 15% restante con hipotiroidismo post quirúrgico y post I131 como parte del tratamiento de la enfermedad nodular tiroidea (ya sea benigna o maligna) y del hipertiroidismo respectivamente.

Por otro lado debemos señalar que en nuestra serie no hubo casos de hipotiroidismo secundario.

En cuanto al momento de la primer consulta, si bien el 51% de las pacientes asistió al Servicio de Endocrinología dentro del primer trimestre del embarazo, el 50% de ellas lo hizo entre las semanas 9 - 12 de gestación. Es decir, que del total de las pacientes en estudio, el 77% hizo su primera consulta al endocrinólogo luego del período embriogénico, o sea, después de las primeras 10 - 12 semanas de embarazo.

Este hecho es de real importancia debido a que si bien la tiroides fetal comienza a captar iodo en la semana 12 de gestación, no es funcionalmente competente hasta la semana 20. Esto resalta la importancia de una adecuada transferencia de tiroxina materno-fetal en las primeras semanas del embarazo, con la consecuente adecuación del tratamiento del hipotiroidismo materno.

El desarrollo del cerebro fetal ocurre durante el segundo trimestre del embarazo, cuando las hormonas tiroideas del feto son en su mayoría de origen materno (1,22, 23).

Por todo ello, es imperioso que en la mujer embarazada se realice un monitoreo de la función tiroidea durante el primer y segundo trimestre, que es cuando el feto depende de provisión de hormonas tiroideas maternas (19, 22).

Por otra parte, ya desde la década del '90, distintos estudios han demostrado un incremento en la prevalencia de abortos espontáneos en mujeres aparentemente eutiroideas pero que tenían anticuerpos antitiroideos positivos (17, 24, 25, 26). Se ha demostrado, además, una prevalencia del 3 - 20% de dichos anticuerpos circulantes en mujeres durante o inmediatamente después del embarazo (7).

Se ha informado que en mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva el mayor riesgo de aborto ocurriría en el primer trimestre del embarazo y la tasa de los mismos sería de 2 a 4 veces mayor comparada con mujeres sin enfermedad tiroidea autoinmune. Incluso, para Glinoe (11) y otros investigadores (12, 24, 25, 28) la presencia de auto inmunidad tiroidea es un marcador independiente de riesgo en el embarazo.

En nuestro estudio encontramos que el 80% de las pacientes presentaron títulos positivos de anticuerpos anti fracción microsomal, mientras que los anticuerpos anti tiroglobulina fueron positivos sólo en el 40% de las mismas.

Confirmando lo anteriormente expuesto, hemos encontrado que el 25% de las pacientes de este trabajo tenía antecedentes de abortos espontáneos, todos ellos ocurridos en el primer trimestre del embarazo y que el 100% de ellas presentaba títulos positivos de anticuerpos anti tiroideos.

Pop y col (12) demostraron una disminución en el coeficiente intelectual (CI) de 10 puntos en niños pre escolares cuyas madres habían presentado anticuerpos anti tiroideos positivos, aunque con función tiroidea normal durante el embarazo.

En nuestro medio no existen datos de seguimiento del CI de los niños nacidos de madres hipotiroideas.

Con respecto a la función tiroidea materna, se ha demostrado que un valor de TSH en el embarazo $\geq 10 \mu\text{UI/ml}$ se asocia con un incremento en el riesgo de complicaciones y/o muerte fetal (11, 28). Esto es particularmente importante en este estudio debido a que

en la primer consulta sólo el 50% de las pacientes presentó un valor de TSH dentro del rango considerado normal (0.5 - 5 μ UI/ml).

En cuanto a las hormonas tiroideas, el valor de T4libre, el 74% de las pacientes presentó resultados dentro del rango de referencia considerado normal (0.8 - 1.8ng%). Esto señala la mayor relevancia que debe atribuirse al valor de TSH, que permite establecer en forma precoz el diagnóstico de hipotiroidismo antes de que se modifiquen las hormonas tiroideas (hipotiroidismo subclínico).

En nuestra serie el 94% de las pacientes eran portadoras de hipotiroidismo pre gestacional y sólo en 2 pacientes (el 6% restante) se hizo el diagnóstico de hipotiroidismo durante el embarazo.

Estudios recientes han evaluado el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea durante el embarazo en mujeres con diagnóstico previo de hipotiroidismo.

Glinoeer y col (11, 29, 30) demostraron que las mujeres con reemplazo tiroideo que se embarazan exhiben un incremento en la concentración de TSH sérica y con frecuencia una disminución en la concentración de T4 libre. Dichos cambios indican la necesidad de aumento en la dosis de levotiroxina (l-T4) para así evitar el hipotiroidismo gestacional y sus potenciales consecuencias sobre la madre y el feto.

Para otros autores (29, 31) la dosis diaria sustitutiva de l-T4 debe ser adecuada principalmente en el primer trimestre del embarazo, período en el cual se observan los mayores cambios en la economía tiroidea. Los requerimientos individuales en la dosis varían ampliamente (entre un 10 y un 100%), pero el promedio es del 40-50% por encima de la dosis previa al embarazo.

Para estos investigadores, el objetivo del aumento de l-T4 es lograr una concentración sérica de TSH de 2.5 μ UI/ml o menor durante el primer trimestre de la gestación, con una T4 libre en el tercio superior normal.

Afirmando este concepto, Glinoeer (27), Spencer y Lee (32) hallaron que una concentración de TSH en el primer trimestre del embarazo por encima de 2.5 μ UI/ml sugiere deficiencia de tiroxina, especialmente en presencia de anticuerpos anti tiroideos positivos.

En nuestra casuística, el 20% de las pacientes hipotiroideas estaba sin tratamiento sustitutivo con l-T4 al momento de la primera consulta (debemos recordar que el 50% de las pacientes tenía una edad gestacional mayor a 12 semanas en dicha consulta). Del resto, el 21% mantuvo la dosis inicial de levotiroxina durante todo el embarazo y un 79% requirió un aumento de aproximadamente un 50% con respecto a la dosis previa al embarazo.

Datos bibliográficos (29, 30) señalan que después del nacimiento, los requerimientos de hormona tiroidea vuelven a ser similares a los previos al embarazo.

Cabe destacar que en un porcentaje importante de pacientes (33%) no se pudieron recabar datos posteriores a la primer consulta; ya sea porque discontinuaron las mismas o porque el parto se llevó a cabo en otro hospital.

Es conocido que existe asociación entre disminución de la fertilidad y trastornos tiroideos, ya sea por disfunción o por autoinmunidad tiroidea, lo cual ocasiona oligoovulación y abortos espontáneos (16, 28, 35).

En nuestro medio, Abalovich y col (28, 33, 34) observaron una alta prevalencia de autoinmunidad e hipotiroidismo tanto clínico como subclínico en mujeres con infertilidad y sugieren la importancia de la determinación de TSH y anticuerpos anti tiroideos en toda paciente con falla reproductiva.

Estos autores afirman además que las mujeres hipotiroideas que se embarazan presentan mayor riesgo de complicaciones obstétricas tales como hipertensión arterial, desprendimiento placentario y muerte fetal intrauterina (27, 36). Otros estudios (26, 37) muestran que el tratamiento adecuado con l-T4 disminuye la frecuencia de dichas complicaciones.

A pesar de estos datos, hemos observado que el 50% de las pacientes de nuestro estudio logró el embarazo con un valor de TSH por encima del rango normal. Esto indica que el hipotiroidismo, aun sin tratamiento, no representaría un impedimento total para la concepción.

Los signos y/o síntomas más frecuentemente observados en estas pacientes fueron: bocio difuso (el más frecuente), sequedad cutánea, caída exagerada del cabello, astenia y

constipación. Exceptuando el bocio, el resto de los síntomas coinciden y pueden confundirse con los presentes durante el embarazo normal.

Las enfermedades que con mayor frecuencia se asociaron al hipotiroidismo en nuestras pacientes fueron asma bronquial, hipertensión arterial y síndrome de ovario poliquístico.

A pesar de la alta asociación que se observa entre patologías autoinmunes, en nuestra serie sólo una paciente hipotiroidea por tiroiditis auto inmune presentaba además diabetes mellitus tipo 1.

En cuanto a las complicaciones ginecoobstétricas, Montoro (38) y otros (27, 36) encontraron que el hipotiroidismo sin tratamiento en la mujer gestante se asocia a diversas complicaciones, principalmente preeclampsia, desprendimiento placentario e incremento en el riesgo de abortos y mortalidad perinatal.

Así también para otros autores (25, 39, 40, 41) las complicaciones más frecuentes del hipotiroidismo no tratado durante el embarazo son la hipertensión arterial, la prematuridad, la hemorragia post parto y el desprendimiento placentario. Además, aquellas mujeres gestantes que tengan anticuerpos anti tiroideos positivos, poseen 2 veces más riesgo de presentar abortos y/o partos de pretérmino independientemente de su función tiroidea.

Coincidiendo con estos autores, la complicación materna más frecuente fue la hipertensión arterial (42% de los casos). Le siguieron colestasis del embarazo, diabetes gestacional, placenta previa, hipoglucemia, hiperemesis gravídica y agalactia.

Debe señalarse que el 64% de las pacientes que presentaron estas complicaciones habían realizado su primera consulta tardíamente (después del primer trimestre del embarazo) y el 20% de ellas se encontraba sin tratamiento sustitutivo.

Asimismo, al analizar el valor de TSH que tenían estas pacientes en la primera consulta, observamos que a excepción de 2 de ellas el resto presentó un valor de TSH promedio de 28.53 μ UI/ml.

En cuanto a la autoinmunidad tiroidea, todas las pacientes que presentaron complicaciones durante su embarazo tenían anticuerpos anti tiroideos positivos.

En base a nuestros datos y a los de la literatura (12, 14), podemos concluir que la consulta tardía de la mujer embarazada con autoinmunidad tiroidea positiva y sobre todo si se presenta con un valor de TSH por encima del considerado normal, se asocia a mayor morbilidad materna durante el embarazo.

En nuestra serie, las complicaciones fetales se presentaron en el 32% de los nacimientos y, coincidiendo con los trabajos de Pop (14), Haddow (19) y otros (36, 41) la más frecuente fue el parto de pretérmino (es decir aquél que se produce antes de las 35 semanas de gesta) el cual se presentó en 5 recién nacidos.

Cuando consideramos la muerte fetal y/o abortos, 2 de los 39 embarazos iniciales (5%) terminaron en aborto, es decir que la pérdida se produjo antes de las 20 semanas de gestación.

Asimismo, si comparamos las complicaciones de los recién nacidos con los datos maternos, observamos que el 60% de las pacientes habían hecho su primera consulta al Servicio de Endocrinología después del primer trimestre del embarazo, y presentaban un valor promedio de TSH de 18.86 μ UI/ml.

Con respecto a la autoinmunidad tiroidea, pudimos observar que el 100% de los recién nacidos que presentaron complicaciones eran hijos de madres con anticuerpos anti tiroideos positivos, lo cual refuerza el concepto esbozado por Pop y De Vries (12) de considerar a la autoinmunidad tiroidea como un factor de riesgo de morbilidad fetal.

Por otro lado, el test de APGAR resultó 9/10 puntos en el 79% de los recién nacidos y 7/8 puntos en el 21% restante.

Cabe destacar que no se detectaron valores de puntaje APGAR inferiores.

De todos modos este test no es suficiente para evaluar maduración psico-motriz y potenciales trastornos neurológicos, pues debería hacerse un seguimiento de los niños por lo menos durante toda la etapa escolar con mediciones sucesivas de TSH, hormonas tiroideas y anticuerpos anti tiroideos. También deberían evaluarse los mismos mediante escalas tipo Bayley Mental Scales of Infant Development, las cuales evalúan aspectos motores tales como coordinación, manipulación, comprensión de objetos y desarrollo

temprano del lenguaje. La evaluación con este tipo de escalas permite obtener los índices de desarrollo mental [MDI] y de desarrollo psicomotor [PDI] (14).

Aunque los efectos del hipotiroidismo materno sobre el feto no están completamente definidos, varios estudios indican que el CI se encuentra modestamente afectado (37, 42, 43, 44). Al respecto, Pop y deVries (12) hallaron que los niños nacidos de madres eutiroides pero con anticuerpos anti tiroideos positivos arrojaron valores inferiores durante la evaluación mediante el test psicomotriz Mc Carthy cuando fueron comparados con hijos de madres con anticuerpos negativos.

Además, todos estos estudios han reafirmado el concepto de que incluso el hipotiroidismo leve o subclínico cuando acompaña a la autoinmunidad tiroidea, puede interferir con el desarrollo neurológico normal del feto.

Derksen y otros (45, 46) sugieren que una parte del daño neurológico de los fetos es causado in útero y no puede ser prevenido con el tratamiento del hipotiroidismo. Sin embargo, la terapéutica temprana junto con la optimización del tratamiento de acuerdo a los requerimientos, puede aminorar el impacto de la deficiencia hormonal tiroidea sobre el desarrollo neurológico del feto y el recién nacido (31).

Por tal motivo, varios autores han propuesto programas de screening de disfunción tiroidea durante o incluso antes del embarazo (28, 33).

Con respecto al test de detección de errores congénitos del metabolismo, se obtuvieron los resultados de 15 de los 25 recién nacidos. Todos ellos fueron de resultado negativo.

Para concluir se puede afirmar que la alta prevalencia de hipotiroidismo (clínico o subclínico) y autoinmunidad tiroidea en mujeres con infertilidad y abortos recurrentes sugiere un rol agravante de la disfunción tiroidea sobre la etiología de base. Estos resultados dan sustento a la medición de TSH, hormonas tiroideas y anticuerpos anti tiroideos en el screening de toda las pacientes con falla reproductiva.

CONCLUSIONES

El embarazo en las pacientes hipotiroideas representó el 2% del total de consultas por tiroideopatías en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del H.I.G.A. “San Martín” de La Plata en el lapso de un año.

La tiroiditis autoimmune fue la causa del hipotiroidismo en el 85% de las pacientes.

El 24% de las pacientes presentó valores de TSH menores a $2.5\mu\text{UI/ml}$ en la primera consulta, mientras que la T4 libre fue normal en el 74% de ellas.

Entre el 40-80% de las pacientes en estudio presentó anticuerpos antitiroideos positivos.

Si bien el 51% de las pacientes asistió al especialista dentro del primer trimestre del embarazo, el 50% de ellas lo hizo entre las semanas 9-12 de gestación.

El 50% de las pacientes del presente estudio logró el embarazo con un valor de TSH superior al rango normal, lo cual indica que el hipotiroidismo no representaría un impedimento total para la concepción.

Las complicaciones maternas se presentaron en el 31% de los casos, y la más frecuente (42%) fue la hipertensión arterial.

Las complicaciones fetales se presentaron en el 32% de los nacimientos y la más frecuente (62,5%) fue el parto de pretérmino.

Tanto las madres como los recién nacidos que tuvieron complicaciones presentaron valores de TSH iniciales por encima del rango normal, como así también anticuerpos anti tiroideos positivos.

Estos resultados avalan la pesquisa de disfunción y/o autoinmunidad tiroidea en toda paciente que desee embarazo.

De este modo se podrá realizar un adecuado control tanto clínico como bioquímico para disminuir, de ser posible, el impacto de las enfermedades tiroideas sobre la mujer gestante.

BIBLIOGRAFIA

1. Glinoe D. The regulation of Thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endoc Rev* 1997; 18: 404-433.
2. Glinoe D. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *JCEM* 1995; 80(1): 258-268.
3. Yen S, Jaffé R, Barbieri R. *Endocrinología de la reproducción* 4ta ed 2001; II parte; 16: 440-461.
4. Benencia H, Turner D. *El laboratorio actual en endocrinología*. 1ra ed 1993; 5:147.
5. Silva Croome MC. *Pruebas para evaluar la función tiroidea*. Separata Montpellier 2005.
6. Kilby MD. Thyroid hormones and fetal brain development. *Clin Endoc* 2003; 59: 280-281.
7. Abalovich M. Fisiología tiroidea y embarazo. Aspectos maternos, placentarios y fetales. *RAEM* 2003; 40(1): 23-30.
8. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *JCEM* 2001; 86: 2349.
9. Puidgevall V, Laudo C. *Patología tiroidea durante el embarazo*. Atención primaria 2001; 27: 190-196.
10. Kumar A. Importancia de las pruebas funcionales de función tiroidea en el embarazo. *Claves de Endoc* 2006; 2(1): 5-6.
11. Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endoc Metab* 1998; 9(10): 403-411.

12. Pop VJ, de Vries E, Van Baar AL. Maternal Thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *JCEM* 1995; 80: 3561-3566.
13. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349-353.
14. Pop VJ, Browsers E, Vader HL et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development. *Clin Endoc* 2003; 59: 282-288.
15. Niepomniszcze H. Hipotiroidismo. Separata Montpellier 1998.
16. Glinoe D. Enfoque clínico de los trastornos tiroideos en el embarazo. Separata Montpellier 2002.
17. Roti E, Minelli R, Salvi M. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *JCEM* 1996; 81(5): 1679-1682.
18. Mestman JH. Thyroid diseases in pregnancy other than Graves disease and post partum thyroid dysfunction. *The Endocrinologist* 2000; 9(4): 294-307.
19. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *NEJM* 1999; 341: 549-555.
20. Meneghello J y col. *Pediatría* 4ta ed 1991; 47: 324-325.
21. Beers MH, Berkow R. Enfermedades que complican el embarazo, en: *El Manual Merk* 10ma ed. 1999; 18: 2045-2068.
22. Sastre J, Marco A, Vicente A y col. Hipotiroidismo y gestación: importancia del control periconcepcional. *Endocr Nutr* 2004; 51(6): 346-50.
23. Morreale DE, Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinaemia? *JCEM* 2000; 85: 3975-3987.
24. Stagnaro Green A, Roman SH, Cobin RH et al. Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid auto antibodies. *JAMA* 1990; 264: **1422-1425**.

25. Bussen S, Stek T. Thyroid auto antibodies in euthyroid non pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995; 10: 2938-2940.
26. Glinoe D, Rihai M, Gron JP. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic auto immune thyroid disorders. *JCEM* 1994; 79(1): 197-204.
27. Glinoe D, Fernandez Soto ML, Delange F. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal effects. *JCEM* 1991; 73: 421-427.
28. Abalovich M y col. Hipotiroidismo subclínico y autoinmunidad tiroidea en esterilidad y aborto habitual. IV Congreso de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE). Buenos Aires, abril 2004.
29. Tamaki H, Amino N et al. Thyroxine requirements during pregnancy for replacement therapy of hypothyroidism. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 230-233.
30. Toft A. Increased levothyroxine requirements in pregnancy: why, when and how much? *NEJM* 2004; 351(3): 292-294.
31. Kaplan MM. Management of thyroxine therapy during pregnancy. *Endoc Pract* 1996; 2: 281-286.
32. Spencer C, Lee R, Braverman L, Mestman J. Thyroid reference ranges in pregnancy: studies on an iodine sufficient cohort. 13th International Thyroid Congress (ITC). Buenos Aires, octubre 2005.
33. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G. Endocrinología, embarazo y post parto. XIII Congreso de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM). Buenos Aires, noviembre 2003.
34. Abalovich M, Constanzo P, Allami C, Alcaraz G y col. TRH test and autoimmunity in infertile women. 13th International Thyroid Congress (ITC). Buenos Aires, octubre 2005

35. Nardo S, Dellaguardia M, Santaguida MS. Autoimmune Thyroid disease and recurrent pregnancy loss: the role of associated autoimmune disorders. 13th International Thyroid Congress (ITC). Buenos Aires, octubre 2005.
36. Davies LE, Leveno KJ. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 72: 108-112.
37. Wasserstrum M, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endoc* 1995; 42: 353.
38. Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 65-80.
39. Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2): 239-245.
40. Buiner M, Wassenaer AG, Ganzevort W. Transient hypothyroxinaemia in severe hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5): 973-979.
41. Blazer S, Moreh- Waterman Y, Miller R. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet Gynecol* 2003; 102(2): 232-241.
42. Chevrier J, Bradman A, Holland N. Association between maternal Thyroid hormone levels during pregnancy and child neurodevelopment: a longitudinal study. 13th International Thyroid Congress (ITC). Buenos Aires, octubre 2005.
43. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal Thyroid function. *NEJM* 1994; 331: 1072-1078.
44. Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL. Low maternal thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endoc* 1999; 50: 149-155.

45. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychological development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Ped Res* 1996; 39: 561-566.
46. Potter JD. Hypothyroidism and reproductive failure. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 251-255.