

Hipotiroidismo y gestación: importancia del control periconcepcional

J. SASTRE, A. MARCO, A. VICENTE, B. CÁNOVAS Y J. LÓPEZ

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

Objetivo: Conocer los efectos del embarazo en las necesidades de tiroxina (T_4) en un grupo de mujeres diagnosticadas de hipotiroidismo previo a la gestación y valorar la importancia del adecuado control de la función tiroidea preconcepcional.

Pacientes: Se analizan los datos de 48 gestaciones en 46 pacientes hipotiroideas (39 con hipotiroidismo autoinmunitario, 7 con hipotiroidismo tras ^{131}I o posquirúrgico) durante el período 1999-2001. Todas las pacientes fueron controladas antes, durante y después de la gestación. Se estudiaron las concentraciones de tirotrópina (TSH), T_4 libre y la dosis de T_4 en cada visita. Se analizó separadamente un subgrupo de pacientes que presentaba concentraciones normales de TSH (valores normales, 0,5-4 U/ml) en la visita antes del embarazo (grupo "normo"; n = 28).

Resultados: En el grupo total se aumentó la dosis sustitutiva en 29 de las 48 pacientes (60,4%); la dosis media durante el embarazo es un 27,1% superior a la dosis inicial. En el primer trimestre se aumentó la dosis al 45,8% de las pacientes (incremento medio de $14,6 \pm 22$ g/día), en el segundo trimestre, al 33,3% (incremento de $7,3 \pm 13$ g/día) y en el tercero, al 12,5% (incremento de $2,7 \pm 8,2$ g/día). La dosis postgestación fue significativamente superior a la utilizada antes del embarazo.

En el grupo "normo" la dosis de T_4 aumentó en 13 de las 28 pacientes (46,4%); la dosis media durante el embarazo fue un 11,6% superior a la dosis inicial. La distribución del aumento por trimestres fue superponible a la del grupo total. La dosis final postgestación no fue diferente de la dosis inicial.

Conclusiones: La gestación ocasiona un aumento de las necesidades de T_4 en un porcentaje alto de los pacientes de nuestro grupo. Un control adecuado del hipotiroidismo antes del embarazo disminuye la proporción de pacientes que necesitan incrementar la dosis de T_4 así como la cuantía de este aumento.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Embarazo. Función tiroidea. Dosis de tiroxina.

HYPOTHYROIDISM AND PREGNANCY. RELEVANCE OF PERICONCEPTIONAL CONTROL

Objective: To determine the potential impact of pregnancy on levothyroxine requirements in women with previously diagnosed hypothyroidism, and to evaluate the importance of adequate control of thyroid function before conception.

Methods: Data were analyzed from 48 pregnancies in 46 hypothyroidal women (39 with autoimmune hypothyroidism and 7 with ablative hypothyroidism) between 1999 and 2001. Patients were evaluated before, during pregnancy and after delivery. At each consultation, free thyroxine (T_4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) concentrations and levothyroxine dose were assessed. A subgroup of patients with normal TSH values before pregnancy ("normo" group, n = 28) were also analyzed separately.

Results: Of the 48 patients comprising the entire group, 29 (60.4%) required an increased levothyroxine dose. During pregnancy, the mean levothyroxine dose increased by an average of 27.1% from pre-pregnancy requirements. The T_4 dose needed to be increased in 45.8% of the women at the first trimester visit (mean dose increment, 14.6 ± 22 g/day), in 33.3% at the second trimester visit (mean dose increment, 7.3 ± 13 g/day) and in 12.5% at the final visit (mean dose increment, 2.7 ± 8.2 g/day). The postdelivery dose was significantly higher than that used before pregnancy.

Of the 28 patients comprising the "normo" group, 13 (46.4%) required an increased levothyroxine dose. During pregnancy the mean levothyroxine dose was 11.6% higher than pre-conception requirements. Dose increments per semester were similar to those in the whole group. The final postdelivery dose did not differ from the initial dose pre-pregnancy.

Conclusions: Pregnancy was associated with increased dose requirements in a large percentage of our hypothyroid patients. Both the number of women requiring increased levothyroxine doses and the dose increments can be reduced by adequate control of thyroid function before pregnancy.

Key words: Hypothyroidism. Pregnancy. Thyroid function. Levothyroxine dose.

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo existe un aumento de las necesidades de hormona tiroidea¹. A diferencia de las mujeres sanas, las que pre-

Correspondencia: Dra. J. Sastre.
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Salud.
Avda. Barber, 30. 45004 Toledo. España.
Correo electrónico: junivimi@ole.com

Manuscrito recibido el 26-3-2003; aceptado para su publicación el 8-9-2003.

sentan hipotiroidismo no pueden aumentar la secreción tiroidea de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), por lo que necesitan un incremento en el aporte exógeno de T4. Hoy día, se conoce muchas de las potenciales repercusiones obstétricas (aumento de la incidencia de abortos, parto prematuro) y neonatales (disminución de cociente intelectual, deterioro del desarrollo neuropsicológico) asociadas al hipotiroidismo materno no tratado de forma correcta²⁻⁵. Por todo ello, en mujeres hipotiroideas conocidas, se recomienda realizar una monitorización adecuada y un ajuste de la dosis de T4 durante el embarazo.

En este trabajo se analizan los efectos de la gestación sobre la dosis de T4 en un grupo de mujeres hipotiroideas. Además, se intenta valorar la influencia del control adecuado de la función tiroidea pregestacional, sobre el tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo durante el embarazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos llevado a cabo un estudio prospectivo del seguimiento durante la gestación de mujeres hipotiroideas entre los años 1999 y 2001. Todas las mujeres, excepto 2 que fueron diagnosticadas durante el primer trimestre del embarazo, conocían su hipotiroidismo y eran seguidas de forma habitual en nuestras consultas de endocrinología. Treinta y nueve pacientes tenían hipotiroidismo primario autoinmunitario (84,7%) y 7 (15,3%), hipotiroidismo ablativo: 4 post-roidectomía y 3 post-¹³¹I. Las características clínicas de las pacientes se detallan en la tabla 1.

En total, hemos recogido los datos de 48 gestaciones en 46 pacientes. Sólo se ha incluido en el estudio a las pacientes seguidas de forma regular a lo largo del embarazo y con al menos 2 controles hormonales durante éste. El 87,5% de ellas (n = 42) se visitó en los 3 trimestres; el 8,3% (n = 4), en 2 ocasiones durante el embarazo, y 2 enfermas (4,2%) se visitaron en más de 3 ocasiones a lo largo de la gestación. Todas las pacientes fueron evaluadas después del parto.

La dosis de T₄ se ajustó cuando las concentraciones de tirotrópina (TSH) o T₄ libre (T₄L) estaban fuera del rango normal para nuestro laboratorio (valores normales [VN] de TSH, 0,5-4 U/ml, y de T₄L, 0,8-2 ng/dl).

Se considera como control antes de la gestación (AG) la última visita realizada en la consulta antes de la concepción, y como control posgestación (PG), la primera visita después del parto. Después de éste, a las pacientes que habían precisado incrementar su dosis de T₄, se les dio instrucciones para reducirla hasta la dosis previa (AG) (en los casos adecuadamente tratados antes del embarazo) o a una dosis inferior a la necesitada al final del embarazo en los casos de infradosificación en la visita AG; esta dosis la hemos denominado "dosis posgestación inmediata" (dosis PGI). Se consideró como "dosis posgestación final" (dosis PGF) la dosis resultante del ajuste del tratamiento tras el último control hormonal en la visita PG. En cada visita se registraron el peso de la paciente, las concentraciones de T₄L y de TSH, la dosis de T₄, la fecha de la visita y la semana de gestación en que se producía.

Después de analizar los resultados del grupo total, se estudiaron los de un subgrupo de pacientes que presentaban concentraciones normales de TSH en la visita AG y en las

TABLA 1. Características clínicas de las pacientes estudiadas en el grupo total y en el grupo con normofunción tiroidea antes de la gestación

	Grupo total	Grupo "normo"
Edad (años)	30,9 ± 4,1	30,7 ± 3,9
Tiempo de evolución del hipotiroidismo (años)	3,7 ± 4,3	4,2 ± 3,8
Ganancia ponderal durante la gestación (kg)	10,6 ± 3,9	11,7 ± 3,5

TABLA 2. Valores medios ± DE de hormonas tiroideas y dosis de tiroxina durante las distintas etapas en el grupo total

	Antes gestación	Durante*	Después**
TSH (U/ml)	4,64 ± 5,3	5,11 ± 5,97	1,5 ± 2,6 ^{b,d}
T ₄ libre (ng/dl)	1,24 ± 0,3	0,94 ± 0,18 ^a	1,43 ± 0,54 ^{b,c}
Dosis T ₄ (g/día)	86,5 ± 56,5	110 ± 50,6 ^a	96,2 ± 48 ^{b,c}

*p < 0,001 frente a antes de la gestación; ^bp < 0,05 frente a antes de la gestación; ^cp < 0,001 frente a durante la gestación; ^dp < 0,05 frente a durante la gestación.

*Valor medio de todos los controles del embarazo. **Se considera la dosis posgestación final (dosis PGF).

que suponemos la existencia de una adecuada sustitución tiroidea en el momento de la concepción (n = 28; 58,4%). A este subgrupo lo hemos denominado "normo". Todas las pacientes de este grupo estaban bajo tratamiento sustitutivo con T₄. Las características clínicas de las pacientes del grupo "normo" aparecen en la tabla 1 y no presentaron diferencias significativas con las del grupo total.

Del grupo de pacientes con TSH > 4 U/ml en la visita AG (n = 20; 41,6%), 9 tenían hipotiroidismo subclínico autoinmunitario no tratado y el resto eran pacientes tratadas, en las que la dosis de T₄ fue ajustada en la visita AG.

Todas las pacientes tomaron, durante el embarazo, además de ácido fólico y hierro, suplementos multivitamínicos que contenían yodo. Se les recomendó que la ingesta de los suplementos vitamínicos y minerales se separara de la dosis sustitutiva de T₄.

Las determinaciones de T₄L y TSH se realizaron mediante un método de inmunoensayo (*chemiluminescent microparticle immunoassay* [CMIA], de Abbot Laboratorios), con coeficientes de variación intra e interanálisis del 4,3 y el 9,8%, y el 3,3 y el 8,7%, respectivamente. Los valores de referencia para TSH son de 0,5-4 U/ml, y para T₄L, de 0,8-2 ng/dl.

RESULTADOS

Resultados en el grupo total

Resultados antes de la gestación

El control AG se realizó una media de 2,8 meses antes de la gestación. Nueve pacientes no recibían tratamiento en ese momento. En el resto del grupo, la dosis media fue de 86,5 g/día. Los valores medios de TSH y T₄L aparecen en la tabla 2.

Resultados durante la gestación

Tras el control del primer trimestre que se realizó a las 10 semanas de gestación (mediana), sólo quedaban

TABLA 3. Valores medios \pm DE de hormonas tiroideas y dosis de tiroxina (T₄) durante las distintas etapas en el grupo "normo"

	Antes gestación	Durante*	Después**
TSH (U/ml)	1,80 \pm 1,2	4,65 \pm 6,7 ^b	1,18 \pm 2,3 ^d
T ₄ libre (ng/dl)	1,37 \pm 0,3	0,97 \pm 0,16 ^a	1,53 \pm 0,58 ^e
Dosis T ₄ (g/día)	104,8 \pm 45,1	117 \pm 49,3 ^b	101,1 \pm 49 ^e

^ap < 0,001 frente a antes de la gestación; ^bp < 0,05 frente a antes de la gestación; ^cp < 0,001 frente a durante la gestación; ^dp < 0,05 frente a durante la gestación; ^ep < 0,01 frente a durante la gestación.

*Valor medio de todos los controles del embarazo. **Se considera la dosis posgestación final (dosis PGF).

3 pacientes sin tratamiento sustitutivo. La dosis media fue de 101,1 g/día. Se aumentó la dosis al 45,8% de las pacientes (n = 22).

A las 23 semanas de gestación se realizó el control del segundo trimestre, se inició tratamiento con T₄ en 2 de las pacientes que todavía no estaban tratadas. La dosis media fue de 108,5 g/día, y se aumentó al 33,3% (n = 17) de las gestantes.

El análisis del tercer trimestre se realizó a las 34 semanas de gestación, sólo quedaba una paciente sin tratamiento, puesto que sus concentraciones de T₄L y TSH se normalizaron a partir de la semana 12 de gestación. La dosis media fue de 110,7 g/día y se aumentó la dosis al 12,5% (n = 6) de las pacientes.

En conjunto, a lo largo del embarazo, la dosis se aumentó en 29 pacientes (60,4%), y la dosis media es un 27,1% superior a la dosis inicial AG. No se encontraron diferencias entre los hipotiroidismos autoinmunitarios y los ablativos en el incremento de dosis total, aunque sí se detectaron puntualmente diferencias en el incremento de la dosis en el primer y tercer trimestre.

Los valores medios de TSH y T₄L durante la gestación aparecen en la tabla 2. Las concentraciones de T₄L descendieron de forma significativa, aunque sólo una mujer en el primer trimestre estaba por debajo del límite normal y 3 en el tercero.

Resultados posgestación

El control analítico posparto se realizó a los 3,3 meses de media (rango, 0,5-8). La dosis de T₄ se había ajustado en 21 pacientes (43,8%), y se les indicó que inmediatamente después del parto redujeran la dosis (dosis PGI). La dosis PGI fue superior a la PGF, aunque no existió una diferencia significativa (99,3 frente a 96,2 g/día). Por otra parte, la dosis PGF fue superior a la de antes del embarazo, lo que muestra la infradosificación inicial, y fue significativamente inferior a la dosis media durante la gestación. Las concentraciones de TSH y T₄L fueron significativamente inferiores a los de los controles AG (tabla 2).

De las pacientes que no recibían tratamiento antes del embarazo (n = 9), sólo 3 se mantuvieron sin tratamiento sustitutivo después del parto.

Resultados en el grupo "normo"

Resultados antes de la gestación

El control AG se realizó una media de 3,4 meses antes de la gestación (rango, 1-18). Todas las pacientes de este subgrupo recibían tratamiento sustitutivo. La dosis media AG fue de 104,8 g/día. Los valores medios de TSH y T₄L aparecen en la tabla 3.

Resultados durante la gestación

El control del primer trimestre se realizó a las 10 semanas de gestación (mediana). La dosis media fue de 113,3 g/día. Se aumentó la dosis al 39,3% (n = 11) de los casos.

En el control del segundo trimestre, realizado a las 22 semanas de gestación, la dosis media fue de 116,05 g/día, y se incrementó al 17,9% (n = 5) de las gestantes. El último control durante la gestación se realizó a las 33 semanas, con una dosis media de 117,3 g/día. Se aumentó la dosis al 10,7% (n = 3) de los casos. La dosis se aumentó en 13 pacientes (46,4%), y la dosis media del embarazo fue un 11,6% superior a la dosis inicial AG.

Los valores medios de TSH y T₄L aparecen en la tabla 3. Las concentraciones de T₄L descendieron de forma significativa durante el embarazo respecto a AG, aunque sólo una mujer en el tercer trimestre estaba por debajo del límite inferior de la normalidad.

Resultados posgestación

El control analítico posparto se realizó a los 3 meses de media (rango, 0,5-6). La dosis del tercer trimestre se redujo tras el parto a la dosis PGI en el 39,2% (n = 11) de las pacientes, y ésta fue significativamente superior a la dosis PGF (109,9 frente a 101,1 g/día; p < 0,05).

La dosis PGF no fue significativamente diferente de la de antes del embarazo, pero sí lo fue respecto a la dosis media durante la gestación. En la tabla 3 se muestran las concentraciones de TSH y T₄L.

DISCUSIÓN

El embarazo origina una situación de estimulación del funcionamiento tiroideo. Los principales factores de esta activación son, durante el primer trimestre, el incremento de la síntesis de proteína transportadora de T₄ (dependiente de estrógenos) y la estimulación directa del tiroides materno por la gonadotropina coriónica^{4,6}. En el segundo trimestre, se produce una modificación muy importante en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas, ya que la activación de la monodeiodinasa tipo III placentaria, que con-

vierte T_4 en T_3 inversa, origina la disminución de las concentraciones de T_3 circulante característica del embarazo^{4,7,8}.

En mujeres hipotiroideas, la capacidad funcional de la glándula no es suficiente para adaptarse a este sobreesfuerzo, por lo que, en la mayoría de los casos, es necesario incrementar la dosis sustitutiva durante el embarazo⁹. La gestación ocasionó un aumento en las necesidades de T_4 en un porcentaje alto (más del 60%) de las pacientes de nuestro grupo. Un análisis reciente de las principales series publicadas de mujeres hipotiroideas seguidas durante el embarazo refleja que las cifras de TSH durante éste aumentan en el 58% de las pacientes seguidas, y que la dosis de T_4 se incrementa una media del 28% sobre la habitual¹⁰.

Algunos datos publicados indican que la necesidad de aumento de la dosis en pacientes hipotiroideas es diferente en función de la enfermedad tiroidea subyacente. Las mujeres con hipotiroidismo ablativo (quirúrgico o con radiyodo) presentarían una menor capacidad tiroidea residual que las pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario, por lo que su capacidad de adaptación al embarazo sería inferior^{11,12} y las necesidades de T_4 , mayores. En nuestro grupo, no hemos hallado diferencias en el incremento medio global de la dosis sustitutiva entre las pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario y ablativo, pero sí que pudimos objetivar un aumento significativamente superior en el primer trimestre de la gestación en el segundo subgrupo.

Si tenemos en cuenta que el tiroides fetal comienza a captar yodo en la semana 12, pero no es funcionalmente competente hasta la semana 20 de la gestación, la importancia de una adecuada transferencia de T_4 maternofetal en las primeras semanas es fundamental⁸. El desarrollo del cerebro del feto durante el segundo trimestre ocurre cuando las hormonas tiroideas fetales son casi todas de origen materno. Una disminución importante de aporte durante el primer y segundo trimestres ocasionará defectos neurológicos irreversibles^{8,10}.

Por todo ello, parece razonable que en mujeres hipotiroideas embarazadas se realice, al menos, una monitorización de la función tiroidea durante el primer trimestre, que es cuando el feto depende de la madre en su producción de hormonas tiroideas, y durante el segundo trimestre, ya que todavía persiste el desarrollo neuronal más intenso. Se han encontrado incrementos de TSH materna ya a las 4 semanas de gestación¹¹, por lo que se recomienda que la primera evaluación de la función tiroidea sea precoz durante el primer trimestre, en torno a las 8 semanas de embarazo¹¹. La mayoría de los autores están de acuerdo en la necesidad de controlar la función tiroidea a lo largo de todo el embarazo¹¹⁻¹⁴. Sería deseable realizar un control en cada trimestre, si bien, dado que las necesidades de T_4 se modifican muy poco y en pocas pacientes en el tercer trimestre, este último control podría ob-

viarse y realizar sólo 2 evaluaciones, una temprana, a las 8 semanas, y otra a las 20-24 semanas¹¹.

Nuestros datos confirman que un adecuado control del hipotiroidismo antes del embarazo disminuye la proporción de pacientes que necesitan incrementar su dosis (un 60,4% en el grupo total frente a un 46,4% en el subgrupo "normo"), así como su cuantía (un 27,1% para el grupo total frente a un 11,6% para el subgrupo "normo").

Debe intentarse que la gestación se produzca en situación de eutiroidismo; para ello, en mujeres hipotiroideas en edad fértil que expresan el deseo de embarazo se deben monitorizar adecuadamente las concentraciones de TSH y controlar de la mejor forma posible el hipotiroidismo antes de la gestación. Esta "planificación" permitiría no sólo conseguir el embarazo con las concentraciones hormonales maternas óptimas, sino que facilitaría el control en las primeras 8 semanas.

En las pacientes en que es necesario aumentar la dosis de T_4 durante el embarazo, ésta debe ser reducida, al finalizarlo, a la dosis previa a la gestación para evitar situaciones de hipertiroidismo posparto¹¹. La dosis final no suele ser diferente a la pregestacional^{1,11}, aunque se han descrito cambios en las necesidades de T_4 durante el primer año posparto, que sugieren un incremento en la frecuencia de tiroiditis posparto¹⁵. Este hecho no se ha valorado en nuestro estudio, ya que se consideró sólo un control inmediatamente después del parto. Sí que constatamos que en el grupo total las necesidades postgestación fueron superiores a las necesidades pregestacionales, claro reflejo de la infradosificación de las pacientes en el control previo al embarazo. En el grupo "normo" la dosis final postgestación no fue diferente de la dosis inicial.

Un aspecto poco considerado hasta ahora en el tratamiento del hipotiroidismo durante el embarazo es la posible interferencia en la absorción de T_4 que pueden ocasionar algunos suplementos vitamínicos y minerales (sobre todo calcio y hierro), utilizados con frecuencia en gestantes^{16,17}. La toma de esos agentes exógenos 3 o 4 h después de la de T_4 podría evitar el efecto malabsortivo en muchas pacientes. Algunos autores han propuesto que este efecto inhibitorio podría explicar, parcialmente, el aumento de las necesidades de T_4 durante la gestación¹⁸.

Todas excepto una de las pacientes con hipotiroidismo subclínico autoinmunitario, no tratada pregestacionalmente, necesitaron T_4 durante el embarazo; por tanto, puede recomendarse iniciar el tratamiento sustitutivo cuando existe deseo de gestación¹⁹. Por otro lado, dada la elevada frecuencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres en edad fértil²⁰, debe valorarse la necesidad de realizar cribado de hipotiroidismo materno en el primer trimestre, mediante la determinación de TSH en todas las embarazadas, como han propuesto algunos autores⁵.

En conclusión, la gestación ocasiona un aumento de las necesidades de T_4 en un alto porcentaje de pacien-

Sastre J, et al. Hipotiroidismo y gestación: importancia del control periconcepcional

tes. Recomendamos monitorizar estrechamente la función tiroidea durante la gestación (sobre todo en el primer y segundo trimestres) y ampliar esta vigilancia al período pregestacional, planificando el embarazo para conseguir mejores resultados en el control del hipotiroidismo durante y después de éste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Metsman JH, Goodwin M, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:41-71.
2. Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL, Verkerk G, Van Son MM, De Vijlder JJ. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-55.
3. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-87.
4. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000;10:871-87.
5. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
6. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404-33.
7. Burrow GN, Fisher DN, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
8. Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001;55:109-14.
9. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990;323:91-6.
10. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2349-53.
11. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992;2:147-52.
12. Brent GA. Maternal hypothyroidism: recognition and management. *Thyroid* 1999;9:661-5.
13. Roti E, Minelli R, Salvi M. Clinical review 80. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1679-82.
14. Puigdevall V, Laudo C, Herrero B, Del Río C, Carnicero R, Del Río MJ. Patología tiroidea durante el embarazo. *Aten Primaria* 2001;27:190-6.
15. Caixàs A, Albareda M, García-Patterson A, Rodríguez-Espinoza J, De Leiva A, Corcoy R. Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4000-5.
16. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992;117:1010-3.
17. Singh N, Singh PN, Hersman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000;283:2822.
18. Chopra IJ, Baber K. Treatment of primary hypothyroidism during pregnancy: is there an increase in thyroxine dose requirement in pregnancy? *Metabolism* 2003;52:122-8.
19. Gharib H, Cobin RH, Dickey RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: Position Statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 1999;5:367-8.
20. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.