

ORIGINAL

Impacto de la autoinmunidad antitiroidea positiva en gestantes con hipotiroidismo subclínico



Cristina López-Tinoco^{a,*}, Amparo Rodríguez-Mengual^b, Almudena Lara-Barea^c, Julia Barcala^c, Laura Larrán^c, Ana Saez-Benito^d y Manuel Aguilar-Diosdado^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta del Mar, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

^b Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^d Servicio de Análisis Clínico, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Recibido el 12 de julio de 2017; aceptado el 9 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 6 de enero de 2018

PALABRAS CLAVE

Hipotiroidismo subclínico;
Autoinmunidad antitiroidea;
Gestación;
Complicaciones obstétricas y perinatales

Resumen

Introducción: El impacto del hipotiroidismo subclínico (HSC) y la autoinmunidad antitiroidea positiva en los resultados obstétricos y perinatales permanece en controversia y es objeto de gran interés.

Objetivo: Evaluar el impacto del HSC y la autoinmunidad positiva en las complicaciones obstétricas y perinatales en nuestra población.

Material y método: Estudio de cohortes retrospectivo en 435 mujeres con HSC (TSH entre 3,86 y 10 μ UI/ml, y FT4 normal) en el primer trimestre de la gestación, con seguimiento durante el embarazo. Se analizaron parámetros epidemiológicos y clínicos y se relacionaron con complicaciones obstétricas y perinatales en función de la presencia de autoinmunidad positiva (anticuerpos antiperoxidasa [aTPO] > 34 UI/ml).

Resultados: La edad media fue de 31,3 años (desviación estándar: 5,2). El 17% de las pacientes presentaban aTPO positivos. La presencia de aTPO se asoció a antecedentes familiares de hipotiroidismo ($p = 0,04$), y con una mayor probabilidad de aborto ($p = 0,009$). En el análisis multivariante, los aTPO positivos suponían un aumento de probabilidad de presentar aborto de 10,25 veces. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el resto de las complicaciones obstétricas y perinatales.

Conclusiones: En nuestro medio, las gestantes con HSC y autoinmunidad positiva presentan un mayor riesgo de aborto, pero no de otras complicaciones obstétricas y perinatales.

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: cristinalopeztinoco@gmail.com, cristina.tinoco@uca.es (C. López-Tinoco).

KEYWORDS

Subclinical
hypothyroidism;
Thyroid
autoimmunity;
Pregnancy;
Obstetric and
perinatal
complications

Impact of positive thyroid autoimmunity on pregnant women with subclinical hypothyroidism**Abstract**

Background: The impact of subclinical hypothyroidism (SH) and thyroid autoimmunity on obstetric and perinatal complications continues to be a matter of interest and highly controversial. **Aim:** To assess the impact of SH and autoimmunity in early pregnancy on the obstetric and perinatal complications in our population.

Material and method: A retrospective cohort study in 435 women with SH (TSH ranging from 3.86 and 10 μ UI/mL and normal FT4 values) in the first trimester of pregnancy. Epidemiological and clinical parameters were analyzed and were related to obstetric and perinatal complications based on the presence of autoimmunity (thyroid peroxidase antibodies [TPO] > 34 IU/mL).

Results: Mean age was 31.3 years (SD 5.2). Seventeen percent of patients had positive TPO antibodies. Presence of positive autoimmunity was associated to a family history of hypothyroidism ($P=.04$) and a higher chance of miscarriage ($P=.009$). In the multivariate analysis, positive TPO antibodies were associated to a 10.25-fold higher risk of miscarriage. No statistically significant associations were found with all other obstetric and perinatal complications.

Conclusions: In our region, pregnant women with SH and thyroid autoimmunity had a higher risk of miscarriage but not of other obstetric and perinatal complications.

© 2017 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El embarazo comporta una serie de cambios hormonales que dan lugar a valores de hormonas tiroideas (HT) diferentes de los de la población general (tabla 1)¹, siendo necesario disponer de valores de referencia (VR) de HT por trimestres y en cada población de referencia².

Tanto la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) como la American Thyroid Association (ATA)³ recomiendan como VR (si no se disponen de datos locales): en el primer trimestre 0,1-2,5 μ UI/ml; en el segundo trimestre 0,2-3,0 μ UI/ml, y en el tercer trimestre 0,3-3,0 μ UI/ml. Este valor de 2,5 μ UI/ml fue elegido no solo porque está cerca del percentil (P) 97,5, sino también porque los valores más altos se asocian a una mayor morbilidad fetal. Sin embargo, en otras regiones se muestran resultados para el P 97,5 de TSH más altos^{1,4,5}. Así que los intervalos de referencia tanto para TSH como para FT4 en la mujer gestante propuestos por la ATA podrían llevar a un sobrediagnóstico de hipotiroidismo subclínico (HSC). De hecho, resulta especialmente significativo que los intervalos de referencia de TSH en la población española y andaluza de áreas muy distantes geográficamente, y obtenidas mediante diferentes técnicas de laboratorio y metodología estadística, difieren notablemente del nivel de corte de la ATA y son muy similares entre sí⁶.

Es ampliamente conocido que el HC se relaciona con efectos adversos maternos y fetales⁷. Sin embargo, en el caso de HSC no hay tanta evidencia. Aunque determinados estudios han descrito asociación entre el HSC y el parto prematuro, aborto involuntario, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, sufrimiento fetal, anomalías placentarias, y bajo peso al nacimiento⁸, otros no la han constatado⁹. El incremento del riesgo de aborto, parto prematuro y retraso en el desarrollo intelectual y motor se ha asociado a la positividad para anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (aTPO)^{10,11}.

Tanto el efecto del HSC como de la autoinmunidad antitiroidea sobre los resultados obstétricos y perinatales permanece en controversia y sigue siendo objeto de gran interés. Su valoración requiere, en primer lugar, el establecimiento de un verdadero VR en la población de estudio. Para ello, en nuestro medio, hemos establecido la mediana y los intervalos de confianza (IC) en un total de 1.082 mujeres gestantes de primer trimestre obteniendo un valor de corte para TSH (percentil 97,5) de 3,86 μ UI/ml (IC del 95%: 3,71-3,99).

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el impacto del HSC (definido según nuestros VR) con autoinmunidad positiva en los resultados obstétricos y perinatales en nuestra área sanitaria.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional prospectivo en 435 pacientes con HSC definido según nuestros VR locales ya establecidos (TSH entre 3,86 y 10 μ UI/ml, y FT4 normal), en el primer trimestre de la gestación, diferenciados según la presencia de autoinmunidad positiva (aTPO > 34 UI/ml), con seguimiento durante el embarazo y hasta el parto en una consulta conjunta de Endocrinología y Obstetricia del Hospital Universitario Puerta del Mar. Se recogieron las historias clínicas de las mujeres atendidas desde enero del 2015 hasta las pacientes que finalizaron la gestación en enero del 2017. Las pacientes con HSC candidatas a participar en este estudio fueron reclutadas mediante muestreo no probabilístico con una muestra consecutiva de casos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: gestantes en el primer trimestre de gestación (semanas 10-12), con gestación normal (sin criterios de exclusión) y concentraciones de TSH entre 3,85 y 10 μ UI/ml con FT4 normal (0,93-1,7 ng/dl). Los criterios de exclusión fueron: gestantes

Tabla 1 Resultados descriptivos de factores epidemiológicos, clínicos y metabólicos

	N.º	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	435	17	42	31,3	5,2
Paridad	435	0	5	0,8	1,0
Peso previo a la gestación	279	43	107	69,1	15,5
IMC pregestacional	215	17,1	44,9	25,9	5,8
Ganancia ponderal	197	1,2	16,2	3,6	1,7
TSH primer trimestre	432	3,9	9,9	5,5	4,2
FT4 primer trimestre	342	0,9	1,7	1,1	0,1
aTPO	256	10	600	53,6	10,8
TSH segundo trimestre	286	0,7	6,9	3,2	1,2
FT4 segundo trimestre	153	0,8	1,6	1,1	0,1
TSH tercer trimestre	302	0,4	8,5	2,5	1,1
FT4 tercer trimestre	147	0,8	1,5	1,1	0,2

aTPO: anticuerpos antiperoxidasa.

en el primer trimestre de gestación (semanas 10-12), con concentraciones de TSH entre 3,85 y 10 μ UI/ml y FT4 baja, diagnóstico de insuficiencia placentaria, diabetes pregestacional, enfermedad sistémica subyacente crónica o proceso agudo infeccioso, enfermedad tiroidea conocida previa y gestación múltiple.

Las variables fueron recogidas a partir de la historia clínica, historia obstétrica y entrevista clínica con la paciente. Para la recogida de variables, el estudio se compuso de 2 fases. La primera fase se llevó a cabo mediante la recogida de datos de identificación de las pacientes (edad, antecedentes obstétricos, número de gestaciones o paridad, peso previo a la gestación e índice de masa corporal pregestacional) y analíticos. En los casos en los que la TSH fue > 3,85 μ UI/ml, se realizó automáticamente la determinación de FT4 y aTPO. En la segunda fase, se procedió a la consulta de las historias clínicas para conocer la evolución de los niveles de TSH y FT4, en el segundo trimestre (24-26 semanas de gestación) y en el tercer trimestre (32-34 semanas de gestación). Además, se incluyeron las complicaciones de la gestación (crecimiento intrauterino retardado [CIR], preeclampsia, hipertensión arterial [HTA] inducida por el embarazo [HTA diagnosticada después de la semana 20], HTA crónica [tanto la que aparece después de la semana 20 como la HTA pregestacional], HTA crónica con preeclampsia sobreañadida, eclampsia, diabetes gestacional, amenaza de parto pretérmino, parto pretérmino, riesgo de pérdida de bienestar fetal, aborto, abrupto placentae y muerte fetal intraútero), edad gestacional al nacer, tipo de parto, así como peso del recién nacido (bajo peso o macrosomía) y test de Apgar.

Este estudio fue aprobado por parte del Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Puerta del Mar. El proyecto se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales contenidas en la Declaración de Helsinki. Se siguió lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, la Ley 14/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Las historias clínicas que han sido analizadas se protegieron mediante el anonimato de los datos.

Estudio estadístico

Para comprobar la bondad de ajuste de la distribución empírica a la normal se realizó la prueba Kolmogorov-Smirnov. Se calcularon las frecuencias y los porcentajes para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se calcularon las medias, desviaciones estándar (DE), o típicas, y los valores máximos y mínimos. El test de la t de Student se aplicó para comparar medias entre 2 categorías de una variable cualitativa independiente (HSC y autoinmunidad positiva) con una variable cuantitativa, como fue el caso de semana de finalización de la gestación y peso del recién nacido respecto a la presencia de HSC, autoinmunidad positiva y test de Apgar. Por otro lado, para comparar una variable cualitativa nominal dependiente con otra cualitativa nominal independiente, ambas de 2 grupos, como ocurre con el tipo de parto y el resto de complicaciones materno-fetales (CIR, preeclampsia, HTA inducida por el embarazo, HTA crónica, eclampsia, diabetes gestacional, amenaza de parto pretérmino, parto pretérmino, riesgo de pérdida de bienestar fetal, aborto y muerte fetal intraútero) con relación al HSC y la autoinmunidad positiva, se describió mediante el test de la chi al cuadrado. La magnitud de asociación se calculó a través del riesgo relativo (RR) valorándose la precisión de la estimación mediante el IC del 95% utilizando la aproximación de Cornfield. Por último, se realizó un análisis multivariante de regresión logística para comprobar la asociación de variables simultáneas de tipo cualitativo. Se empleó la técnica «paso a paso» (stepwise), para la selección de variables independientes a incluir en el modelo. En todos los casos, el nivel de significación que se determinó para detectar diferencias significativas fue de $p < 0,05$.

Los datos fueron procesados y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 20.0 para Windows con los campos correspondientes a las variables medidas en el estudio.

Resultados

Se obtuvieron 435 historias clínicas de pacientes gestantes con HSC, de las cuales 74 presentaban autoinmunidad

Tabla 2 Comparación de los resultados obstétricos y perinatales atendiendo a la presencia de autoinmunidad

Resultados obstétricos y perinatales		Autoinmunidad positiva		Autoinmunidad negativa		Valor de p
		N.º	%	N.º	%	
Tipo de parto	Vaginal	41	82	181	74,8	0,1
	Cesárea	9	18	61	25,2	
Diabetes gestacional		9	12,2	30	8,3	0,1
CIR		0	0	5	1,4	0,4
Preeclampsia		0	0	1	0,3	0,8
HTA gestacional		0	0	8	2,2	0,2
HTA crónica		0	0	2	0,6	0,6
APP		2	2,7	8	2,2	0,5
Parto pretérmino		4	5,4	8	2,2	0,1
Aborto		4	5,4	2	0,6	0,009
Muerte fetal intraútero		0	0	6	1,7	0,3

APP: amenaza de parto pretérmino; CIR: crecimiento intrauterino retardado; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 3 Valores medios de TSH y hormona tiroidea en las gestantes atendiendo a la presencia de autoinmunidad positiva

		1.º trimestre		2.º trimestre		3.º trimestre	
		TSH	FT4	TSH	FT4	TSH	FT4
Autoinmunidad positiva	Sí	7,64	1,08	2,57	1,09	2,16	1,06
	No	5,12	1,14	3,35	1,16	2,57	1,07
Valor de p		0,006	0,01	0,000	0,05	0,01	0,7

TSH: UI/ml; FT4: ng/dl.

positiva (17%). En la [tabla 1](#) se recogen los resultados de las variables cuantitativas descriptivas referidas a los factores epidemiológicos, clínicos y analíticos. Un total de 328 gestantes (75,4%) no tenían antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. El 10% de las gestaciones fueron mediante fecundación in vitro (FIV).

En cuanto a las complicaciones obstétricas y fetales, 39 pacientes tuvieron diabetes gestacional (9%), preeclampsia una paciente, 8 HTA inducida en el embarazo, 2 pacientes HTA crónica (0,5%), 10 pacientes tuvieron amenaza de parto pretérmino (2,3%), se registraron 12 partos pretérmino (2,8%), 6 abortos (1,4%) a las 12,6 (DE 3,1) de media de semanas de gestación y 6 muertes fetales intrauterinas (1,4%). No hubo ningún caso de abrupto placentae. Además, el 51% de las pacientes fueron asistidas mediante parto vaginal y el 16,1% mediante cesárea. La estimación media de la edad gestacional al nacer fue de 39,4 semanas (DE 1,2). La media de peso del recién nacido se correspondió con 3.292,6 g (DE 462,4). El test de Apgar presentó una media de puntuación de 9,92 (DE 0,33). Se encontraron 5 fetos afectados de CIR (1,1%), con presencia de riesgo de pérdida de bienestar fetal 7 casos (1,7%), 16 recién nacidos con bajo peso (3,7%) y 25 con macrosomía (5,7%).

Los resultados de las complicaciones obstétrico-perinatales en relación con la presencia de autoinmunidad se muestran en la [tabla 2](#). Se observa que la autoinmunidad positiva se asoció a una mayor probabilidad de aborto ($p=0,009$) En cuanto a los demás resultados maternos y fetales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco con la edad

gestacional al nacer, el peso del recién nacido y el test de Apgar a los 5 min.

En la [tabla 3](#) observamos que los valores de TSH son más elevados en los diferentes trimestres en los pacientes con autoinmunidad positiva. En las pacientes estudiadas, se asociaron a la presencia de autoinmunidad positiva, la edad > 31 años, los antecedentes familiares de hipotiroidismo y los antecedentes obstétricos adversos (abortos o cesáreas). No existieron diferencias significativas en cuanto al número de gestaciones previas, el peso de las madres y la ganancia ponderal entre las gestantes con autoinmunidad positiva y negativa ([tabla 4](#)).

En la regresión logística realizada, la presencia de autoinmunidad positiva supuso un aumento de probabilidad de asociación con el aborto de 10,25 veces con respecto a las gestantes que presentan autoinmunidad negativa (exponente [B] = 10,25).

Discusión

Este estudio pretendía evaluar la asociación entre aTPO positivos en mujeres gestantes con HSC y la aparición de complicaciones tanto obstétricas como perinatales. De las gestantes estudiadas, el 17% presentaba autoinmunidad positiva, dato que coincide con lo publicado en otros trabajos¹². En el trabajo de Santiago et al.¹² se registró un incremento progresivo de las concentraciones de TSH a lo largo de la gestación y una disminución paralela de los valores de FT4. En nuestro trabajo, la TSH media obtenida fue disminuyendo en cada trimestre con valores de 5,55 μ UI/ml,

Tabla 4 Variables epidemiológicas, clínicas y analíticas respecto a la autoinmunidad

Factores epidemiológicos y clínicos		Autoinmunidad positiva		Autoinmunidad negativa		Valor de p
		N.º	%	N.º	%	
Grupo de edad (años)	15-30	12	16,2	137	38	0,000
	≥ 31	62	83,8	224	62	
Antecedentes familiares de hipotiroidismo		27	36,5	80	22,2	0,008
Antecedentes obstétricos	Ninguno	43	58,1	259	71,7	0,04
	Abortos	25	33,8	73	20,2	
	Cesáreas	6	8,1	23	6,4	
	Ambos	0	0	6	1,7	

3,21 μ UI/ml y 2,49 μ UI/ml, respectivamente, y los valores de FT4 solo disminuyeron en el último trimestre. Por otro lado, los valores de TSH fueron más elevados en las pacientes con aTPO positivos, al igual que se describe en el trabajo de Bocos-Terraz et al.¹³, en el que las gestantes con autoinmunidad positiva mostraron un valor medio de TSH mayor que las gestantes sin autoinmunidad, excepto en el tercer trimestre de embarazo, y los niveles de FT4 fueron significativamente menores en todos los intervalos de la gestación excepto en el último¹². Sin embargo, aunque en este estudio se encontró una relación directa entre la edad y la autoinmunidad positiva, otros concluyen que la edad de la madre solo se asocia a elevación de TSH en ausencia de anticuerpos¹³.

Nuestros resultados solo mostraron relación significativa entre el aborto y el HSC asociado a autoinmunidad tiroidea positiva. La asociación entre el riesgo de aborto y la presencia de autoinmunidad positiva se ha observado en diferentes trabajos^{7,14,15}. En este estudio, la probabilidad de presentar aborto fue de 10,25 veces mayor en las gestantes que presentaban autoinmunidad positiva con respecto a las que la presentaban negativa. Sin embargo, este resultado habría que considerarlo con reserva pues el riesgo de aborto espontáneo se asocia a múltiples variables, entre las que se incluyen la edad materna, los antecedentes personales y familiares de abortos de repetición y las comorbilidades médicas³, como también nosotros hemos podido evidenciar. En cuanto al efecto del tratamiento con levotiroxina, en el estudio publicado por Negro et al.¹⁶ se incluyó a un grupo de 57 gestantes con aTPO positivos tratadas con levotiroxina, otro grupo de 58 con aTPO positivos no tratadas y un grupo control de 869 con autoinmunidad negativa. Como resultado, se obtuvo que las tasas de abortos fueron significativamente superiores en las mujeres con aTPO positivos no tratadas que en las tratadas o las del grupo control.

Varios autores no encontraron relación entre la disfunción tiroidea y la positividad de aTPO con respecto al peso del recién nacido al nacer, la tasa de cesáreas, los ingresos del recién nacido en cuidados intensivos o el desarrollo en la madre de una diabetes gestacional o preeclampsia; sin embargo, se ha descrito un aumento de partos pretérmino, cuando la positividad de aTPO se asociaba con el HSC¹⁷. En un reciente metaanálisis, se informó que el HSC se asocia a una mayor frecuencia de CIR. Sin embargo, no se afecta cuando se presenta junto con autoinmunidad positiva¹⁸. En nuestro caso, tampoco se halló dicha relación.

Probablemente, porque realmente estas mujeres con HSC con o sin autoinmunidad positiva que están asintomáticas y presentan una disfunción tiroidea leve no tienen más riesgo de otras complicaciones obstétricas. De hecho, en un reciente estudio de Plowden et al.¹⁹, se concluyó que el HSC y la autoinmunidad tiroidea no se asociaron a un mayor riesgo de parto prematuro, diabetes gestacional o preeclampsia, por lo que sus datos respaldan algunas recomendaciones recientes de que las mujeres asintomáticas de bajo riesgo no deben someterse a exámenes sistemáticos de detección de disfunción tiroidea o autoinmunidad.

Debido a la firme asociación entre el HC y los resultados adversos obstétricos y perinatales, las mujeres con HC deben ser tratadas siempre. Sin embargo, el tratamiento con levotiroxina en el HSC no está universalmente recomendado, debido a los pocos datos que hay sobre el beneficio del tratamiento. Un estudio aleatorizado demostró que el tratamiento con levotiroxina de mujeres embarazadas con HSC disminuía los eventos adversos tanto en la madre como en el feto²⁰. En un análisis de un subgrupo del estudio CATS, se observó que la disfunción tiroidea se asociaba a resultados obstétricos adversos, mientras que el tratamiento con levotiroxina podía mejorar estos resultados²¹. Pero, en otro estudio reciente, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, el tratamiento con levotiroxina en HSC no mejoró los resultados cognitivos en la descendencia a los 5 años de edad²².

En la actualidad, se recomienda el tratamiento con levotiroxina en mujeres gestantes que presentan HSC junto con aTPO positivos, y además se establece que podría ser beneficioso aunque no presenten autoinmunidad positiva^{23,24}. De hecho, en un trabajo reciente²⁵, el tratamiento con levotiroxina se asoció a un menor riesgo de aborto en mujeres con HSC, especialmente aquellas con concentraciones de TSH pretratamiento entre 4,1-10 mUI/l. Por lo tanto, según los presentes resultados, y a la espera de nuevos estudios de intervención que lo avalen, todas las mujeres gestantes con HSC, sobre todo con autoinmunidad asociada, deberían ser tratadas con levotiroxina desde el primer trimestre de la gestación.

Conclusiones

Las gestantes con HSC, definido según nuestros VR locales, y autoinmunidad positiva tienen mayor riesgo de aborto

y deberían ser tratadas con levotiroxina. La presencia de autoinmunidad tiroidea positiva se relaciona con una mayor edad materna, niveles más elevados de TSH y FT4, y con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

Autoría

CLT y MAF diseñaron el estudio. ARM y ALB realizaron el trabajo de campo e introdujeron los datos para los análisis. ASB llevó a cabo la obtención de nuestros VR de HT. CLT, MAF, ARM y ALB escribieron el primer borrador del manuscrito e incorporaron las sugerencias de todos los coautores. Todos los autores han leído y aprobado la versión final de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses que perjudique la imparcialidad de este trabajo científico.

Bibliografía

- Santiago Fernández P, González-Romero S, Martín Hernández T, Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramírez MC. Disfunción tiroidea en el embarazo. Documento de consenso. Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). *Semergen*. 2015;41:315–23.
- Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: What is normal? *Clin Chem*. 2015;61:704–13.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081–125.
- Pombar-Pérez M, Penín-Álvarez M, Vélez-Castillo M, Trigo-Barros C, Álvarez-García E, Rodríguez-Ferro R. Impacto de la aplicación de los criterios de la American Thyroid Association sobre el diagnóstico de hipotiroidismo en mujeres embarazadas en Vigo, España. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30:428–31.
- Sastre-Marcos J, Val-Zaballos F, Ruiz-Ginés MA, Saura-Montalbán J, Veganzones-Pérez M. Reference values and universal screening of thyroid function in the first trimester of the population of pregnant women in Toledo (Spain). *Endocrinol Nutr*. 2015;62:358–60.
- Díaz-Soto G, Largo E, Alvarez-Colomo C, Martínez-Pino I, de Luis D. Reference values and universal screening of thyroid dysfunction in pregnant women. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:336–8.
- Díez JJ, Iglesias P, Donnay S. Disfunción tiroidea durante el embarazo. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:344–9.
- Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa de Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26:580–90.
- Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1084–94.
- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: Implications for population screening. *J Med Screen*. 2000;7:127–30.
- Kumru P, Erdogdu E, Arisoy R, Demirci O, Ozkoral A, Ardic C, et al. Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291:1047–54.
- Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E, et al. Valores de referencia de las hormonas tiroideas en la población de mujeres embarazadas de Jaén (España). *Endocrinol Nutr*. 2011;58:62–7.
- 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.
- 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;34:549–55.
- Donnay Candil S, Balsa Barro JA, Álvarez Hernández J, Crespo Palomo C, Pérez-Alcántara F, Polanco Sánchez C. Análisis coste-efectividad de la detección universal de la enfermedad tiroidea en mujeres embarazadas en España. *Endocrinol Nutr*. 2015;62:322–30.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: Effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2587–91.
- Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: A review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7:12–23.
- Tong Z, Xiaowen Z, Baomin C, Aihua L, Yingying Z, Weiping T, et al. The effect of subclinical maternal thyroid dysfunction and autoimmunity on intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3677.
- Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Perkins NJ, Silver R, Radin R, et al. Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:697–702.
- Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: A review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7:12–23.
- Taylor PN, Thayer D, Lacey A, Boelaert K, Ludgate ME, Rees A, et al. Controlled antenatal thyroid screening study: Obstetric outcome. *Thyroid*. 2015;25:A358.
- Casey B. Effect of treatment of maternal subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia on IQ in offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214 1 Suppl:S2.
- Lazarus J, Brown RS, 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.
- Yim CH. Update on the management of thyroid disease during pregnancy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31:386–91.
- Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ*. 2017;356:i6865.