



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Hospital Universitario de Puebla

Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud

***CAMBIOS FISIOLÓGICOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE EL
EMBARAZO NORMAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA***

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Presenta:

Dra. Nidia Grisel Mendoza Zepeda

Residente de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia



Asesor Experto:

Dr. Alejandro Morales López



Asesor Metodológico:

Dr. Arturo Arcega Domínguez

INDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
OBJETIVO	11
METODOLOGÍA	11
VARIABLES	12
PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN	16
BIBLIOGRAFÍA	17

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los trastornos tiroideos son en extremos frecuentes en mujeres jóvenes de edad reproductiva. Si bien la causa predominante en amplias zonas del mundo es la deficiencia de yodo, en el hemisferio occidental estos trastornos se relacionan más bien con alteraciones de la inmunidad. Las modificaciones hormonales e inmunitarias de la gestación y la dependencia del feto al yodo materno y la hormona tiroidea, tienen profunda influencia en la función tiroidea materna y el bienestar fetal.

OBJETIVO: Identificar si los cambios sufridos por la glándula tiroidea en el transcurso del embarazo normoevolutivo en pacientes del Hospital Universitario de Puebla es igual al reportado en literatura universal.

MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, entre marzo 2014 y agosto 2015, en el Hospital Universitario de Puebla, en el cual se incluyeron 65 pacientes gestantes, entre las 5.4 y 39.5 semanas de gestación, quienes acudieron a control prenatal, cursando con embarazo normoevolutivo, a quienes se les realizó determinación de Hormona estimulante de tiroides por trimestre de embarazo. Se realizó la determinación cuantitativa de TSH en suero por el método inmunorradiométrico. Se consideró un valor normal de TSH en primer trimestre de 0.2 a 2.5 mUI/l, en segundo trimestre de 0.3 a 3.0 mUI/l, y en tercer trimestre como valor máximo 4 mUI/l. Se trató de una muestra no probabilística conveniente y se analizaron los datos por medio del programa SPSS.

RESULTADOS: Un total de 65 pacientes gestantes, de las cuales se eliminaron a 6 pacientes quienes no cumplieron con 3 determinaciones de TSH, aparentemente sanas y seleccionadas de forma aleatoria con los siguientes promedios: edad 28.6 años, la edad gestacional promedio registrada en primer trimestre fue de 9.4 semanas de gestación, la encontrada en segundo trimestre fue de 19.2 semanas, y en tercer trimestre fue de 34.8 semanas. Se registraron niveles normales de TSH en primer trimestre, siendo el mínimo 0.36 y el máximo 1.98, en segundo trimestre como valor mínimo 0.78 y como valor máximo 4.27, encontrando a dos pacientes fuera de rango (>3.0 mUI/L), quienes no mostraron sintomatología acompañante de hipotiroidismo, sin embargo se consideró hipotiroidismo subclínico, quienes en el tercer trimestre resultaron con determinación normal de TSH, y en tercer trimestre ninguna paciente obtuvo más de 3.0 mUI/l de TSH, que es lo que se tiene estipulado en la bibliografía de referencia.

CONCLUSIÓN: El presente estudio no muestra diferencia en resultados, respecto a literatura universal, por lo que se considera que los rangos preestablecidos pueden ser usados en nuestra población. Se detectó una incidencia de hipotiroidismo subclínico correspondiente al reportado en otras poblaciones ya estudiadas.

Palabras clave: fisiología, Función tiroidea, embarazo.

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

¿Los resultados obtenidos como valores normales de hormona estimulante de tiroides en embarazo normal por trimestre de embarazo en el HUP será igual al encontrado en literatura universal?

Justificación

Se cuenta con información documentada que establece la importancia de la disfunción tiroidea en el embarazo, y las repercusiones maternas y fetales a corto y largo plazo; se han estandarizado rangos específicos de tirotropina (TSH) por trimestre de embarazo, por lo que se busca estudiar el comportamiento de la misma en nuestro medio, para evaluar la función tiroidea con los estándares universales con los que se cuenta y así establecer diagnóstico y tratamiento oportuno.

MARCO TEORICO

En condiciones normales el embarazo se acompaña de una serie de cambios en la función tiroidea, tanto en las concentraciones hormonales como en los requerimientos metabólicos, debido a una combinación de eventos que modifican su economía. Estos eventos se presentan en diferentes momentos durante el embarazo, pudiendo coexistir y/o actuar independiente, sinérgica o antagónicamente, dando lugar a cambios transitorios o que pueden persistir durante todo el embarazo. (1)

El embarazo tiene un profundo impacto sobre la glándula tiroides y sobre su función. La glándula aumenta su tamaño un 10% en los países donde la ingesta es adecuada y entre un 20 a 40% donde es inadecuada (Stagnaro-Green A, 2011). El embarazo se considera una prueba de estrés para la tiroides, que da por resultado hipotiroidismo en mujeres con reserva tiroidea limitada o con deficiencia de yodo, y tiroiditis posparto en mujeres con enfermedad de Hashimoto subyacente, quienes se encontraban eutiroideas antes del embarazo. (2)

FISIOLOGIA TIROIDEA EN EL EMBARAZO

El funcionamiento tiroideo se encuentra regulado por el eje hipotálamo hipófisis. El hipotálamo estimula a la hipófisis constantemente por medio de la hormona estimulante de la tiroides (TRH), los niveles que son inversamente proporcionales a los de la hormona tiroidea. La TRH modula la producción hipofisiaria de TSH, y ésta a su vez estimula la secreción de hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (3). Los niveles de TSH son controlados por la TRH y por retroalimentación negativa de T3 y T4 en el eje hipotálamo hipófisis. (3) La fisiología tiroidea durante el embarazo se caracteriza por tres eventos en especial:

- El incremento de estrógenos circulantes duplica o triplica la cantidad de globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), lo cual se refleja con un descenso de hormonas tiroideas libres y estimula el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.
- El efecto tirotrópico de la gonadotropina coriónica humana (hCG), sugiere que la supresión durante el primer trimestre se debe a un mecanismo de retroalimentación negativa ejercida por las altas concentraciones de hCG. El efecto tirotrópico de la hCG se explica por la homología estructural entre las subunidades alfa de la TSH y de la HCG así como entre los receptores de LH/HCG y TSH, de tal manera que la HCG cuando se encuentra en grandes

concentraciones, tiende a estimular a la tiroides de manera directa a través de su actividad intrínseca *TSHlike*. (1,4)

- Las alteraciones en los requerimientos y en la depuración del yodo durante el embarazo. La mujer embarazada presenta una depuración renal de yodo incrementada casi al doble como consecuencia de un índice de filtración glomerular aumentado. Esta pérdida de yodo tiende a disminuir los niveles circulantes de yodo inorgánico, induciendo un incremento compensatorio de la depuración tiroidea de yodo acompañada de una elevación absoluta en la entrada de yodo hacia la glándula. Otro mecanismo de depleción materna de yodo ocurre tardíamente en la gestación y está dado por el paso de una parte de los depósitos maternos de yodo hacia la unidad fetoplacentaria. Los requerimientos de yodo por parte de la tiroides fetal inician entre las semanas 10 y 12 de la gestación.
- Las modificaciones en la regulación autoinmune. La causa más frecuente de bocio difuso es la tiroiditis crónica autoinmune conocida también como tiroiditis de Hashimoto, en donde la mayoría de los pacientes se encuentran eutiroideos y el diagnóstico se realiza mediante la determinación de títulos altos de anticuerpos contra anti peroxidasa o de concentraciones séricas elevadas de anticuerpos contra la tiroglobulina.
- El papel que juega la placenta en la deyodinación de las hormonas tiroideas. (1)

Existe un interés importante en identificar los cambios en la función tiroidea durante el embarazo, dado que últimas investigaciones han supuesto que tiene gran relevancia tanto en el mantenimiento del embarazo como en un término saludable. En bien sabido que un estado de hipotiroidismo asociado se encuentra relacionado con efectos adversos tanto en el embarazo como en el desarrollo fetal, sin embargo aún no se encuentra claro el mecanismo por el cual suceden estos acontecimientos. (4)

El hipotiroidismo subclínico en el embarazo es definido por concentración que supera el límite superior de TSH permitido en el embarazo asociado con un rango sérico normal de tiroxina. La triyodotironina sérica es normal. Ocurre aproximadamente de un 2 a 2.5% de embarazos, sin embargo en países como China se ha reportado hasta un 4.0%, en Bélgica 6.8% y en la región al norte de España hasta un 13.7%. (5)

Las gestantes con hipotiroidismo, clínico o subclínico, tienen mayor riesgo de infertilidad, abortos, anemia, hipertensión, diabetes, abruptio y sus hijos de prematuridad, bajo peso, muerte fetal, distrés respiratorio, ingreso en cuidados intensivos, daño neurológico, convulsiones, retraso madurativo, disminución del coeficiente de inteligencia (CI). La autoinmunidad tiroidea en la gestante, aún con

normofunción, aumenta el riesgo de aborto o prematuridad, mientras que la hipotiroxinemia aislada (casi siempre por déficit de yodo) tiene efectos adversos en el neurodesarrollo del niño. (6)

La hormona tiroidea es crucial tanto para el desarrollo fetal como para el desarrollo neuropsicológico neonatal. El hipotiroidismo ya establecido en una paciente gestante muestra efectos adversos en el desarrollo fetal, sin embargo el impacto del hipotiroidismo subclínico materno con el desarrollo neuropsicológico subsecuente aún no se encuentra del todo claro.

Haddow et al. han reportado algún grado de daño neuropsicológico en niños cuyas madres cursaron con hipotiroidismo subclínico debido principalmente a tiroiditis autoinmune. Pop et al. encontró un daño similar en el desarrollo infantil relacionado con niveles maternos bajos de tiroxina libre en embarazos tempranos. Potencialmente, el hipotiroidismo subclínico materno, la hipotiroxinemia y títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa, ya sea solos o combinados, pudieran afectar el desarrollo neuropsicológico neonatal. (7)

Desde hace tiempo se sabe que la disfunción tiroidea, clínica o subclínica, durante el embarazo, repercute negativamente en la salud materno-infantil y que es un problema que afecta a un número significativo de mujeres en edad fértil. Se estima que el 0,5-1,5 % de las mujeres ya recibían tratamiento por hipotiroidismo antes de la gestación; que el 2-6 % de las gestantes tienen hipotiroidismo subclínico que en el 0,2-0,5 % se encuentra hipotiroidismo franco; que un porcentaje variable tiene hipotiroxinemia aislada y el hipertiroidismo se encuentra en el 0,1-0,4% de los casos. Además, en el 1^{er} trimestre entre el 6-15 % de las gestantes tienen Ac. antitiroideos, bien antiperoxidasa (Ac antiTPO) o bien antitiroglobulina (Ac antiTg) (1). Por tanto, entre el 10-20 % de las gestantes presentan algún tipo de disfunción tiroidea. (5,6)

El hipotiroidismo subclínico únicamente se puede diagnosticar por métodos bioquímicos, ya que no cuenta con sintomatología específica. El intervalo de referencia en las pruebas de función tiroidea difieren del resto de la población y por el trimestre de embarazo. Se recomienda la implementación de rangos específicos por trimestre de embarazo para evitar subdiagnosticar patologías tiroideas asociadas. (5)

En base a estudios publicados, la mayoría de países occidentales, basados en la Asociación Americana de Tiroides o en la Sociedad Americana de Endocrinología, se sugieren los siguientes rangos de referencia: primer trimestre 0.1 a 2.5 mU/l, segundo trimestre 0.2 a 3.0 mU/l, y tercer trimestre 0.3 a 3.0-3.5 mU/l. Es aún un tema de discusión, si estos parámetros debiesen ser usados como referencia para la población

universal. Dos estudios en China y uno en India, por ejemplo, demostraron rangos de TSH significativamente mayores por cada trimestre; en particular, el estudio de Li et al. mostró que la población China puede llegar a presentar niveles de TSH en primer trimestre hasta de 5.08 mU/l, por lo que si siguieran los parámetros establecidos, el 28% de sus pacientes se diagnosticarían con hipotiroidismo subclínico, contra un 4% reportado. (5,8,9)

Dado que la definición de hipotiroidismo primario está basada en una elevación de TSH en conjunto con valores normales de T4 libre, debería de ser de real importancia establecer los rangos de T4 libre por trimestre de embarazo.(5)

En países subdesarrollados, la causa mas frecuente de hipotiroidismo la representa la deficiencia severa de yodo, mientras que en países desarrollados lo es la tiroiditis crónica autoinmune.(5,6) Los anticuerpos antitiroideos son detectados en cerca de un 50% de mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico y en mas del 80% de mujeres con hipotiroidismo clínico. Por lo tanto se recomienda la medición de anticuerpos antiperoxidasa para establecer si se la mujer cuenta con autoinmunidad tiroidea. (5)

Los anticuerpos antiperoxidasa son un marcador serológico de enfermedad tiroidea autoinmune, la cual afecta a mujeres embarazadas frecuentemente. Están asociados a efectos adversos en el embarazo (Lepoutre et al., 2012). Previamente estudios han reportado éstos anticuerpos en etapas tempranas del embarazo de un 5 al 17%. (10) Sin embargo en un estudio realizado en población mexicana con 660 mujeres embarazadas comparadas con 104 mujeres no embarazadas, no se encontró diferencia significativa entre anticuerpos séricos positivos (13.48% y 14.42% respectivamente).(11)

Se recomienda hacer una adecuada interpretación de la fracción libre de T4 durante el embarazo, es necesario establecer rangos por trimestre de embarazo. En mujeres no embarazadas es rango de T4 total es de 5-12 µg/dl.

Si el hipotiroidismo es diagnosticado previo al embarazo se recomienda el ajuste preconcepcional de levotiroxina hasta llevar a la paciente a rangos menores de 2.5 mUI/Lt. La dosis usualmente debe ser incrementada en la semana 4 a 6 de gestación, y puede llegar a requerir hasta 30% o más de incremento durante el resto de la gestación.

Si se diagnostica durante el embarazo, es necesario iniciar tratamiento lo antes posible, hasta encontrar niveles de TSH por debajo del límite respecto a cada trimestre de embarazo, la función tiroidea será monitorizada a los 30-40 días posteriores a iniciar tratamiento, y eventualmente cada 4 a 6 semanas. En

mujeres con tiroiditis autoinmune quienes se encuentren eutiroideas en las primeras etapas de embarazo, deberán de permanecer en vigilancia estrecha cada 4 semanas, pues tienen riesgo elevado de padecer hipotiroidismo en etapas subsiguientes del embarazo. (5,12)

La ausencia de tratamiento o manejo inadecuado del hipertiroidismo en el embarazo, está asociado con: parto pretérmino, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacimiento, hidrops fetal y muerte fetal intrauterina, así como insuficiencia cardíaca congestiva, tormenta tiroidea, hemorragia postparto e hipotiroidismo fetal con o sin bocio. (13,14)

En ausencia de excepciones raras (tumor secretor de TSH, resistencia a hormona tiroidea, en pocos casos hipotiroidismo central con TSH biológicamente inactiva) el hipotiroidismo primario materno es definido como la elevación en la concentración de TSH durante la gestación. Históricamente, se tiene como referencia un rango normal de TSh en suero, en paciente sano, y mujeres no embarazadas, menor a 4 mIU/L. Sin embargo en los últimos años se estandarizó como rango en pacientes embarazadas, el cual fluctúa como nivel máximo entre 2.5 y 3 mUI/L. Cuando la TSH materna se detecta elevada, se recomienda la medición de T4 libre, para clasificar pacientes, ya sea en hipotiroidismo o hipotiroidismo subclínico.(12,15)

El hipotiroidismo en el embarazo se ha vinculado con pérdidas gestacionales, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, bajo peso al nacer, prematurez y óbito fetal, resultados que pueden mejorar con tratamiento temprano.(14) Los síntomas de hipotiroidismo incluyen mayor aumento de peso, letargo, intolerancia al frío, estreñimiento, pérdida de cabello y piel seca; algunas pacientes pueden cursar con bocio. Desde el punto de vista bioquímico la TSH está incrementada, con o sin una T4 libre baja. La tiroiditis de Hashimoto es la causa mas frecuente; los anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa tiroideas) suelen ser positivos. Otras causas de hipotiroidismo incluyen el tratamiento de la enfermedad de Graves con yodo y tiroidectomía.

Los fármacos que se sabe inhiben la síntesis de hormona tiroidea incluyen tionamidas, yoduros y litio. El hidróxido de aluminio, la colestiramina y, en especial, el sulfato ferroso y el sucralfato, pueden alterar la absorción intestinal de T4. También puede ocurrir hipotiroidismo secundario a enfermedad hipofisiaria o hipotalámica. En el hipotiroidismo secundario la TSH puede ser baja o normal, pero la T4 es baja.

El hipotiroidismo debe tratarse rápido e iniciarse una dosis de 0.1 a 0.5 mg de tiroxina, que se ajusta cada cuatro semanas hasta que la TSH se encuentra en el extremo inferior de los límites normales. Las mujeres que ya toman T4 y están eutiroideas en etapas tempranas del embarazo deben ser objeto de

revisión casi cada ocho semanas, porque los requerimientos de tiroxina pueden aumentar durante la gestación.(12)

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general

Identificar si los cambios sufridos por la glándula tiroides en el transcurso del embarazo normoevolutivo en pacientes del Hospital Universitario de Puebla es igual al reportado en literatura universal. Esto para establecer diagnósticos precisos y oportunos durante la gestación.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio y diseño general

Descriptivo, observacional, transversal

VARIABLES

Universo de estudio

Mujeres que cursan con embarazo normoevolutivo, captadas desde primer trimestre de embarazo, que acuden a control prenatal en consulta externa de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Puebla.

Diseño muestral

Muestreo no probabilístico, conveniente.

Criterios de inclusión

Pacientes derechohabientes sanas del Hospital Universitario de Puebla que cursen con embarazo normoevolutivo y asistan a control prenatal en consulta externa de Ginecología y Obstetricia.

Criterios de exclusión

- a) Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo previo a embarazo.
- b) Pacientes no derechohabientes.
- c) Pacientes con patologías asociadas y no asociadas al embarazo.

Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control y calidad de los datos

Método de recolección de datos: Se realiza durante la consulta externa de control prenatal con revisión de expedientes clínicos y recolección de datos en hoja de cálculo.

Técnicas y procedimientos: Se solicitó perfil tiroideo parcial por trimestre de embarazo, siendo éste normoevolutivo, procesándose dicha muestra por método inmunoradiométrico. Se consideró como gestantes en el primer trimestre a aquellas entre las 7 y 13 semanas, en el segundo trimestre a aquellas entre las 14 y 28 semanas y en el tercer trimestre del embarazo a aquellas entre las 29 y 40 semanas de gestación. Se realizó la determinación cuantitativa de TSH en suero por el método inmunoradiométrico. Se consideró un valor normal de TSH en primer trimestre de 0.2 a 2.5 mUI/l, en segundo trimestre de 0.3 a 3.0 mUI/l, y en tercer trimestre como valor máximo 4 mUI/l.

Ética:

De acuerdo al Reglamento de la Ley de Salud en Materia de Investigación: riesgo mínimo.

Procedimientos para toma de muestras se apegarán a la Declaración de Helsinki.

Con autorización del comité local de investigación en salud del Hospital Universitario de Puebla, sin peligro para la paciente y sin necesidad de requerir hoja de consentimiento informado.

Los datos se conservarán en confidencialidad y anonimato. Se realizará de forma rutinaria sin peligro para la paciente y sin necesidad de requerir hoja de consentimiento informado.

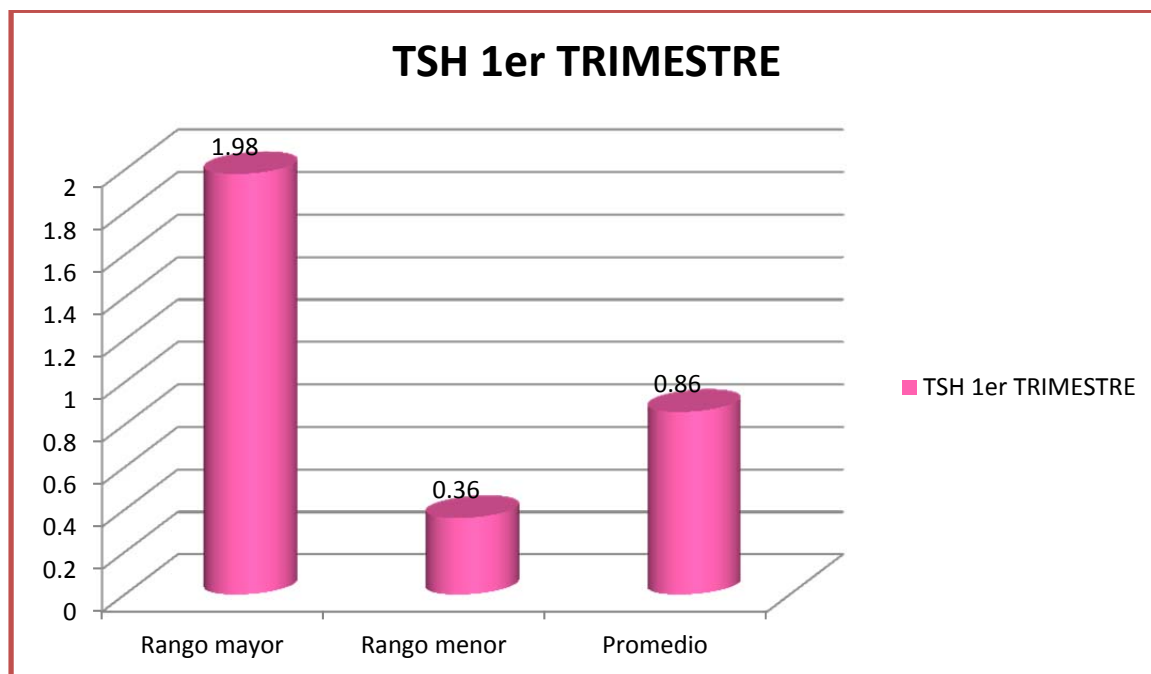
PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se trató de una muestra no probabilística conveniente y se analizaron los datos por medio del programa SPSS.

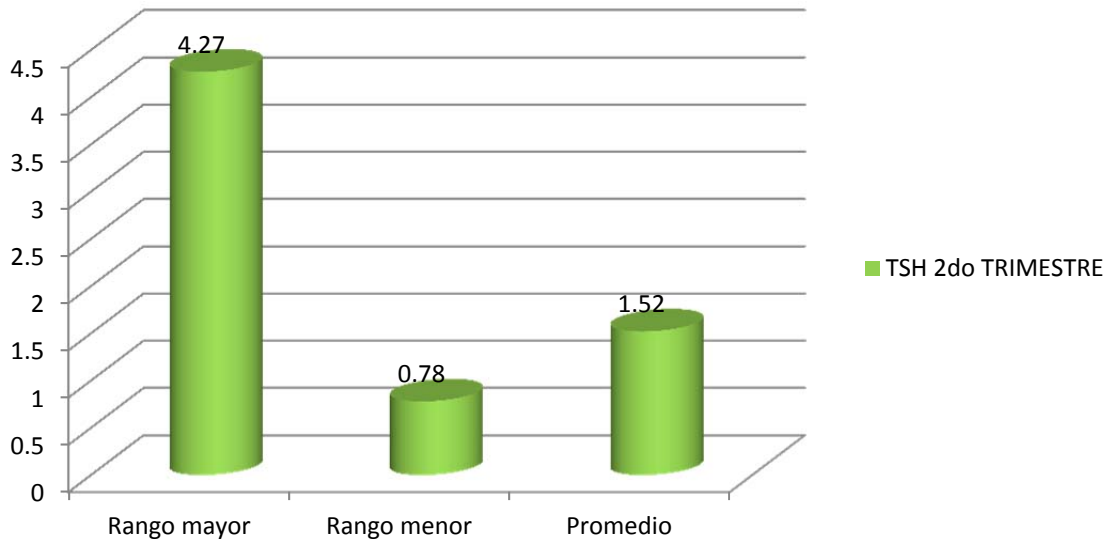
RESULTADOS

Un total de 65 pacientes gestantes, de las cuales se eliminaron a 6 pacientes quienes no cumplieron con 3 determinaciones de TSH, aparentemente sanas y seleccionadas de forma aleatoria con los siguientes promedios: edad 28.6 años, la edad gestacional promedio registrada en primer trimestre fue de 9.4 semanas de gestación, la encontrada en segundo trimestre fue de 19.2 semanas, y en tercer trimestre fue de 34.8 semanas.

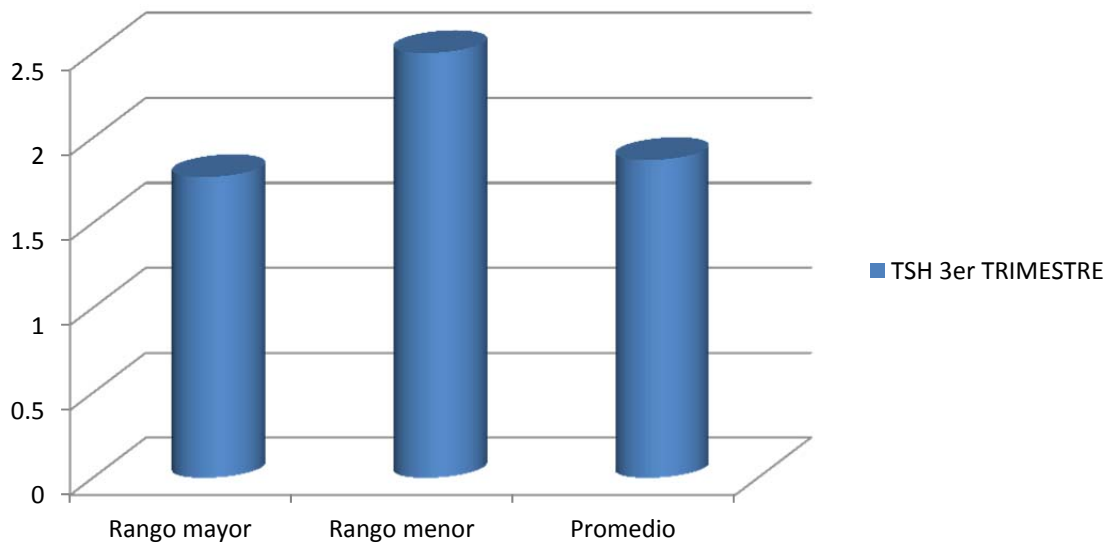
Se registraron niveles normales de TSH en primer trimestre, siendo el mínimo 0.36 y el máximo 1.98, en segundo trimestre como valor mínimo 0.78 y como valor máximo 4.27, encontrando a dos pacientes fuera de rango (>3.0 mUI/L), iniciando con determinación complementaria de T4 libre, la cual se encontró en parámetros normales, por lo que se consideró hipotiroidismo subclínico, quienes en el tercer trimestre resultaron con determinación normal de TSH, y en tercer trimestre ninguna paciente obtuvo mas de 3.0 mUI/l de TSH, que es lo que se tiene estipulado en la bibliografía de referencia.



TSH 2do TRIMESTRE



TSH 3er TRIMESTRE



DISCUSIÓN

Las medias encontradas de TSH por trimestre de embarazo se consideraron normales, respecto a lo establecido en literatura mundial.

En 3.3% de las participantes del estudio se encontró hipotiroidismo subclínico, el cual fue diagnosticado durante el segundo trimestre. La frecuencia reportada por la Asociación Americana de Tiroides ha sido comúnmente estimada en 2% a 3%.

CONCLUSIÓN

El presente estudio no muestra diferencia en resultados, respecto a literatura universal, por lo que se considera que los rangos preestablecidos pueden ser usados en nuestra población. Se detectó una incidencia de hipotiroidismo subclínico correspondiente al reportado en otras poblaciones ya estudiadas.

Sería importante el identificar los posibles efectos en el neurodesarrollo de los hijos de madres con hipotiroidismo a corto y largo plazo por lo reportado en literatura universal. Otra complemento a ésta investigación podría ser el obtener la determinación de anticuerpos anti tiroideos para el diagnóstico de patologías autoinmunes y su efecto sobre el embarazo.

Por la muestra estudiada en el presente estudio, se recomienda apoyarse en estudios con un mayor número de pacientes para poder establecer rangos de TSH adaptados a nuestra población.

BIBLIOGRAFIA

1. Ortega C. Disfunción tiroidea y embarazo, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC, Revista de Endocrinología y Nutrición, 2005
2. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo en el primer y segundo niveles de atención. SSA-292-10, 2014
3. Fitzpatrick D., Russell M., Diagnosis and Management of Thyroid Disease in Pregnancy *Obstet Gynecol Clin N Am* 37, (2010) 173–193
4. Ekinci E., et al. Longitudinal assessment of thyroid function in pregnancy, *Annals of Clinical Biochemistry*, The Association for Clinical Biochemistry & Laboratory Medicine, 2013, 595-602
5. Lazarus J., et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76–94
6. Temboursy M., El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo cerebral del hijo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014
7. Li, Y. et al., Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months, *Clinical Endocrinology* (2010) 72, 825–829
8. Vandana, Kumar A., Thyroid dysfunction during pregnancy and in postpartum period: treatment and latest recommendations. *Arch Gynecol Obstet* (2014) 289:1137–1144
9. Chang D., Screening for Maternal Thyroid Dysfunction in Pregnancy: A Review of the Clinical Evidence and Current Guidelines. *Journal of Thyroid Research*. 2013
10. L. Lin, Analysis of thyroid peroxidase antibody in early pregnancy. *Genetics and Molecular Research* 13 (3): 5107-5114 (2014)
11. Quinn F, Thyroid function and thyroid autoimmunity in apparently healthy pregnant and non-pregnant Mexican women. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(9): 1305–1311
12. Stagnaro-Green et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum, *Pregnancy and fetal development*, 97(8):2543-2565, 2012
13. Alamdari S, Management of hyperthyroidism in pregnancy: comparison of recommendations of american thyroid association and endocrine society. *J Thyroid Res*.2013

14. Duran B., Relationship of thyroid hormone levels and thyroid autoantibodies with early pregnancy loss and infertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, November 2013; 33: 862–864
15. Carney L., Thyroid Disease in Pregnancy, *Am Fam Physician*. 2014;89(4):273-278