



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
PERINATOLOGÍA MEDICINA MATERNO FETAL
HOSPITAL “DR. ADOLFO PRINCE LARA”



**PATOLOGÍA TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO.
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

Trabajo de Investigación Especial de Grado para optar al Título de Especialista en Perinatología – Medicina Materno Fetal. Universidad de Carabobo

Autor: Mendoza Bambely, Ricardo Segundo

C.I.: V- 20.156.187

Tutor Clínico: Dr. Hernández, Pablo

C.I.: 10.229.052

Puerto Cabello, Noviembre de 2024



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

PATOLOGÍA TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANALISIS

Presentado para optar al grado de **Especialista en PERINATOLOGÍA MEDICINA MATERNO FETAL** por el (la) aspirante:

MENDOZA B., RICARDO S.
C.I. V.- 20.156.187

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Pablo E., Hernández R., titular de la C.I. **V.-10.229.052**, decidimos que el mismo está **APROBADO**

Acta que se expide en valencia, en fecha: **28/03/2025**

Prof. Pablo E., Hernández R.

(Pdte)

C.I. 10229052

Fecha 28/03/25



Prof. Marianela Rivas

C.I. 8.025.501

Fecha 28/3/25

TEG: 104-24

Prof. Viviana Gonzalez

C.I. 16.595.634

Fecha 28/03/2025.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
PERINATOLOGÍA MEDICINA MATERNO FETAL
HOSPITAL “DR. ADOLFO PRINCE LARA”



**PATOLOGÍA TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO. REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.**

Autor: Mendoza Bambely, Ricardo Segundo

C.I.: V- 20.156.187

Tutor Clínico: Hernández, Pablo

C.I: V-10.229.052

RESUMEN

En el embarazo suceden cambios que impactan sobre la tiroides, y su capacidad para adaptarse juega un rol central. Estas modificaciones generan cambios en la función tiroidea que deben ser tenidos en cuenta al interpretar las determinaciones hormonales en el embarazo. Se realizó una revisión sistemática sobre diagnóstico y factores de riesgo de patologías tiroideas en gestantes, siguiendo las pautas de “Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis” (PRISMA) con una búsqueda sistemática de literatura en *PubMed*, *EMBASE* y *Cochrane Library* en el lapso previsto, se incluyeron siete estudios para la revisión sistemática. Dentro de las patologías tiroideas la más prevalente fue el hipotiroidismo en un 16,5%. De los factores de riesgo la edad mayor a 30 años presentó un OR 2,02 [IC: 95%: 1,57 – 2,60], los antecedentes familiares y personales de patología tiroidea con un OR 1,5 [IC: 95%: 0,91 a 2,48] lo que demostró que no existen diferencias estadísticamente significativas. Al evidenciar la prevalencia se debe considerar la medición rutinaria y el tratamiento oportuno de la función tiroidea en gestantes, sobre todo si presenta riesgos para desarrollar dichas patologías, nunca serán suficientes los esfuerzos que se hagan para ampliar el diagnóstico de esta patología que presenta alta incidencia mundial siendo la segunda causa de consulta endocrinológica y que se asocia en muchas ocasiones a resultados perinatales adversos. Es por esto, que se insta a continuar estudiando la disfunción tiroidea haciendo énfasis en los factores que pudiesen permitir dar un diagnóstico precoz y oportuno.

Palabras clave: Hipertiroidismo embarazo. Hipotiroidismo embarazo. Factores de riesgo tiroideos y embarazo.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
PERINATOLOGÍA MEDICINA MATERNO FETAL
HOSPITAL "DR. ADOLFO PRINCE LARA"



Author: Mendoza Bambely, Ricardo Segundo

C.I.: V- 20.156.187

Tutor: Hernández, Pablo

C.I: V-10.229.052

ABSTRACT

During pregnancy, changes occur that impact the thyroid, and its ability to adapt plays a central role. These modifications generate changes in thyroid function that must be taken into account when interpreting hormonal determinations during pregnancy. A systematic review of the diagnosis and risk factors for thyroid pathologies in pregnant women was conducted, following the guidelines of the "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA). Seven studies were included in the systematic review. Among the thyroid pathologies, hypothyroidism was the most prevalent, at 16.5%. Of the risk factors, age over 30 years presented an OR 2.02 [95% CI: 1.57 - 2.60], family and personal history of thyroid pathology with an OR 1.5 [95% CI: 0.91 to 2.48] which showed that there are no statistically significant differences. When demonstrating the prevalence, routine measurement and timely treatment of thyroid function in pregnant women should be considered, especially if they present risks of developing these pathologies. Efforts to expand the diagnosis of this pathology will never be enough, which has a high worldwide incidence, being the second cause of endocrinological consultation and which is often associated with adverse perinatal outcomes. For this reason, it is urged to continue studying thyroid dysfunction, emphasizing the factors that could allow an early and timely diagnosis.

Keywords: Hyperthyroidism in pregnancy. Hypothyroidism in pregnancy. Thyroid risk factors and pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos tiroideos son comunes en la actualidad, aproximadamente el 5 – 10% de la población mundial padece alguna patología relacionada con la tiroides; esta cifra ha ido incrementando en los últimos años, esto puede ser debido a que los pacientes reciben un mayor monitoreo médico (1). Los pacientes con patologías tiroideas representan del 30 al 40% de la población en la consulta endocrinológica; la mayoría de estos casos se dan en mujeres durante la etapa fértil (2).

La disfunción tiroidea es la segunda causa de patología endocrinológica durante la gestación (3). Además, se asocia a importantes complicaciones maternas, fetales y neonatales (4)(5). Su estudio ha despertado un interés creciente en las dos últimas décadas, en las que los avances en el conocimiento de los trastornos tiroideos de la gestación, han llevado a la publicación de varias guías para la práctica clínica (6).

El primordio tiroideo aparece en el embrión en la tercera o cuarta semana, como una depresión del piso faríngeo, ubicada entre la primera y segunda bolsas faríngeas, constituido por una proliferación endodérmica. El primordio forma un divertículo que rápidamente se bilocula hacia el final de la cuarta semana y desciende permaneciendo unido a la faringe por un conducto denominado conducto tirogloso hasta alcanzar su localización definitiva a nivel del tercer o sexto anillo traqueal aproximadamente en el día cincuenta de la gestación. (7).

Es así que durante las primeras semanas de la gestación la única fuente de hormonas tiroideas para el feto son las de origen materno a través del paso transplacentario de tal manera que en casos de agenesia tiroidea o cualquier otra circunstancia que impida la formación de hormonas de origen fetal, el paso de hormonas maternas puede proteger al feto del hipotiroidismo (8). Esta transferencia no se interrumpirá en toda la gestación (9). La tiroxina (T4) materna sigue contribuyendo de manera muy importante a las cantidades de tiroxina 4 total (T4T) y tiroxina 4 libre (T4L) fetales, que van en aumento hasta niveles comparables con los maternos al final de la gestación (7).

La síntesis de T4 y la presencia de folículos tiroideos se han demostrado ya en la semana 10 de la gestación. Estas primeras fases parecen independientes de las acciones de la tirotrofina fetal cuya síntesis sólo se inicia a partir de la semana 14 para aumentar progresivamente a lo largo del segundo y tercer trimestre (10).

La glándula tiroides es la mayor glándula endocrina del ser humano con un peso aproximado de 15 - 20 gramos en el adulto. La tiroides normal se compone de dos lóbulos unidos por una fina banda de tejido o istmo. El istmo mide aproximadamente 0,5 cm de grosor, 2 cm de ancho y 1 a 2 cm de alto. Cada lóbulo tiene aproximadamente de 2,0 - 2,5 cm de grosor y su diámetro máximo longitudinal es de unos 4 cm. En ocasiones puede encontrarse un lóbulo piramidal en forma de proyección digitiforme dirigida hacia arriba desde el istmo (11).

La irrigación sanguínea de la tiroides corre a cargo, principalmente, de dos arterias: la arteria tiroidea superior que se origina en la arteria carótida externa y la arteria tiroidea inferior, que tiene su origen en la arteria subclavia. La tiroides presenta un importantísimo flujo sanguíneo estimado en 46 ml/min/gr de tejido (11).

La misión fundamental de esta glándula consiste en la síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tetrayodotironina o tiroxina (T4) en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades de los tejidos periféricos. Estas hormonas se componen de una estructura de aminoácidos derivados de la tironina, yodada en tres y cuatro posiciones respectivamente resultando fundamental una buena disponibilidad de yodo para una adecuada síntesis hormonal (7).

En EE.UU se estima que alrededor del 15% de gestantes son diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico (12). En Latinoamérica no existe una estadística exacta, debido a que el perfil de hormonas tiroideas no siempre está incluido en el plan de controles prenatales. A pesar de ello algunos registros muestran que aproximadamente 2 – 5% de las gestantes son diagnosticadas con esta afección (13).

El embarazo tiene un profundo impacto en la glándula tiroidea materna, y su función. Durante el embarazo, la glándula tiroidea aumenta de tamaño un 10% en los países con abundancia de yodo, pero entre un 20% y un 40% en áreas con deficiencia de yodo (14).

La producción de hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), aumenta en casi un 50 %, junto con un aumento separado del 50% en el requerimiento diario de yodo. Estos cambios fisiológicos ocurren sin problemas en mujeres sanas, pero la disfunción tiroidea puede ocurrir en muchas embarazadas debido a procesos patológicos. Además, otras enfermedades de la tiroides, como la enfermedad nodular y el cáncer de tiroides, se detectan ocasionalmente durante el embarazo y pueden requerir tratamiento. En conjunto, la carga de enfermedad tiroidea que afecta a las mujeres, ya sea antes, durante o inmediatamente después del embarazo, es sustancial (14).

Durante la gestación la glándula tiroidea incrementa la producción de hormonas en un 40 – 100% para cubrir las necesidades maternas y fetales. Este hecho se traduce, por una parte, en la necesidad de incrementar el aporte de yodo (aproximadamente un 50 %) y, por otra, en una hiperplasia glandular y un aumento de vascularización de la glándula. No obstante, dicho crecimiento del tiroides no es significativo por lo que ante la aparición de cualquier bocio durante la gestación es obligado su estudio (15).

La T4 materna es importante para el desarrollo cerebral fetal, sobretodo antes del inicio del funcionamiento de la glándula tiroidea fetal. Posteriormente continuará siendo relevante, pues la T4 materna contribuye a un 30% de tiroxina en suero fetal a término (15).

Durante el embarazo suceden numerosos cambios en la mujer, que impactan directamente sobre la tiroides, en donde la capacidad de la glándula para adaptarse a esta nueva situación, juega un rol central. Estas modificaciones gravídicas generan cambios en la función tiroidea fisiológicos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de interpretar las determinaciones hormonales en contexto de embarazo (16, 17):

Aumento del *clearance* renal de yoduros: esto genera menor oferta de yodo para la síntesis de hormonas tiroideas. Por tal motivo los requerimientos de yodo durante el embarazo son superiores y deben ser suplementados. Mientras que los aportes diarios rondan los 150 ug/día durante el embarazo se recomienda aporte de 220 ug/día y cercanos a 290 para la lactancia (18).

Aumento de la síntesis de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (HT): el efecto estrogénico a nivel hepático genera aumento de la *globulina fijadora de tiroxina* (TBG). Este aumento genera que mayor cantidad de HT circule unida a TBG, por tal motivo las mediciones de laboratorio determinarían las fracciones totales de T4 y T3 sobrevaloradas. Mientras que la fracción libre se mantendrá constante. Esto ocurre también en mujeres que toman estrógenos por vía oral (ejemplo anticonceptivos) (19). Las bajas concentraciones de albumina y aumento de ácidos grasos no esterificados durante el embarazo también pueden influir en las mediciones de T4 Libre (17).

Efecto de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) sobre el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH): la hCG comparte con la TSH una subunidad beta común por tal motivo puede interactuar con el receptor de TSH generando efecto estimulante sobre la síntesis de HT: este aumento de HT genera *feed back* negativo sobre el eje hipotálamo hipofisario con disminución de TSH, efecto que puede observarse entre la semana 8 a 16. Este aumento de hormonas tiroideas es compensado con el aumento de la TBG manteniendo la fracción libre estable (17).

En la inactivación de HT por Desyodinasa placentaria: La Desyodinasa Placentaria Tipo III (D3) inactiva T4 por conversión a T3 reversa (T3r) evitando el pasaje transplacentario de exceso de hormonas tiroideas maternas. Este mecanismo se suma al efecto compensatorio del aumento de TBG (17).

Las alteraciones de la función tiroidea son muy frecuentes en las mujeres en edad fértil y, muy especialmente durante el embarazo, por varias razones:

- La patología tiroidea es 5 - 6 veces más frecuente en la mujer (20).
- El embarazo supone una sobrecarga de trabajo para la tiroides, que debe aumentar su producción de hormonas alrededor de un 50 %, para garantizar una adecuada transferencia al feto (21).

Las transformaciones metabólicas que impone la gestación, modifican sustancialmente los parámetros de normalidad de las pruebas de función tiroidea, lo que dificulta la correcta interpretación de las determinaciones de hormonas tiroideas en las etapas iniciales de la gestación (22). Si bien la patología tiroidea afecta sólo el 4% de todos los embarazos, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo, pueden desencadenar resultados adversos para la madre como para el feto; por ejemplo, parto pretérmino, preeclampsia, pérdida gestacional y bajo peso al nacer (3).

Las hormonas tiroideas son críticas para el desarrollo cerebral del feto durante la fase embrionaria, así como para el crecimiento somático y la maduración ósea (3). De manera que anomalías en la función tiroidea durante la infancia y/o niñez no solamente repercuten en disfunción hormonal durante la adultez, sino que se verá manifiesta en efectos sobre el crecimiento y maduración de otros tejidos dependientes de hormonas tiroideas (23).

La disfunción tiroidea en el embarazo la podemos definir en seis situaciones que pueden catalogarse como alteraciones de la función tiroidea: Hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo clínico, hipertiroidismo subclínico, hipotiroxinemia aislada, e inmunidad tiroidea positiva con función tiroidea normal (7).

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 primer trimestre entre el 6 - 15% de las gestantes tienen anticuerpos antitiroideos, bien antiperoxidasa o bien antitiroglobulina (4).

Las gestantes con hipotiroidismo, clínico o subclínico, tienen mayor riesgo de infertilidad OR 0,84 [IC: 95 %: 0,49-1,42], abortos OR 0,80 [IC: 95 %: 0,54-1,19], anemia, hipertensión, diabetes OR 0,44 [IC: 95 %: 0,10-1,95], *abruptio placetae* y sus hijos presentan mayor riesgo de prematuridad OR 1,31 [IC: 95 %: 0,70-2,47]. (9, 24) La autoinmunidad tiroidea en la gestante, aún con normofunción, aumenta el riesgo de aborto o prematuridad, (25) mientras que la hipotiroxinemia aislada (casi siempre por déficit de yodo) tiene efectos adversos en el neurodesarrollo del niño (9, 24, 26, 27).

El balance entre los cambios con impacto negativo, sobre la glándula tiroides de la gestante, se acompañan cambios compensatorios, que permiten mantener el eutiroidismo (17). Dados los cambios mencionados las determinaciones de hormonas tiroideas y TSH deben ser interpretadas en dicho contexto (7).

Se entiende que la gestación, es una situación en la cual la glándula tiroides, deberá aumentar su actividad. Por lo tanto, muchas mujeres que se encontraban eutiroides fuera del embarazo, pero con cierta predisposición, presentaran patología tiroidea durante la gestación (17).

Mantener el eutiroidismo en la madre embarazada es importante para el crecimiento y desarrollo saludable del feto, incluso cambios menores en la función tiroidea materna pueden causar efectos perjudiciales para el feto, además de posibles efectos adversos en el embarazo mismo. (28).

Al comienzo del embarazo, los altos niveles séricos de hCG tienen efectos tirotróficos débiles en la glándula tiroides, lo que lleva a un aumento de la producción de hormona tiroidea y una retroalimentación negativa a la pituitaria. Por lo tanto, en el primer

trimestre, cuando los niveles séricos de hCG son más altos, la TSH sérica tiende a ser más baja en comparación con las adultas no embarazadas (29).

El hipotiroidismo afecta al 2 - 3% de todas las mujeres embarazadas y el hipotiroidismo manifiesto afecta entre el 0,2 y el 1% (28). Mientras que el hipertiroidismo se presenta en aproximadamente el 0,2% de las mujeres embarazadas y es causado principalmente por la enfermedad de Graves (30).

Por todo lo antes planteado donde se establece la importancia de determinar la tasa de prevalencia de patología tiroidea durante la gestación en la población, así como además los factores de riesgos en el desarrollo de la misma, para así poder diseñar estrategias en el abordaje, diagnostico, conducta y seguimiento, además disminuir la morbilidad relacionada con esta patología, los gastos en salud pública así como también de hospitalización que ello representa para la sociedad.

Para llevar a cabo esta investigación se planteó como objetivo general realizar una revisión sistemática y meta-análisis sobre la evidencia publicada relacionada con la prevalencia y los factores de riesgo de la patología tiroidea en gestantes, y como objetivos específicos el determinar la prevalencia de la patología tiroidea durante la gestación e identificar los principales riesgos para desarrollar esta patología.

Esta investigación se justifica debido a que en todas las gestantes la evaluación de la función tiroidea es fundamental, así como en el manejo y control de la misma, y deben ser evaluadas madre y feto para establecer las estrategias diagnósticas y terapéuticas para evitar las complicaciones por un control inadecuado y así disminuir la morbilidad materna y neonatal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática y posterior metaanálisis con una muestra de trabajos de investigación de buscador científico online en el lapso previsto (2011 – 2019). Para lo cual se tomaron como criterios de inclusión: Estudios nacionales e internacionales de 2011 a 2019, así como estudios que cumplieron con las palabras claves de búsqueda en idiomas inglés y español: Hipertiroidismo embarazo. Hipotiroidismo embarazo. Factores de riesgo tiroideos y embarazo. Como criterios de exclusión: estudios previos al 2011.

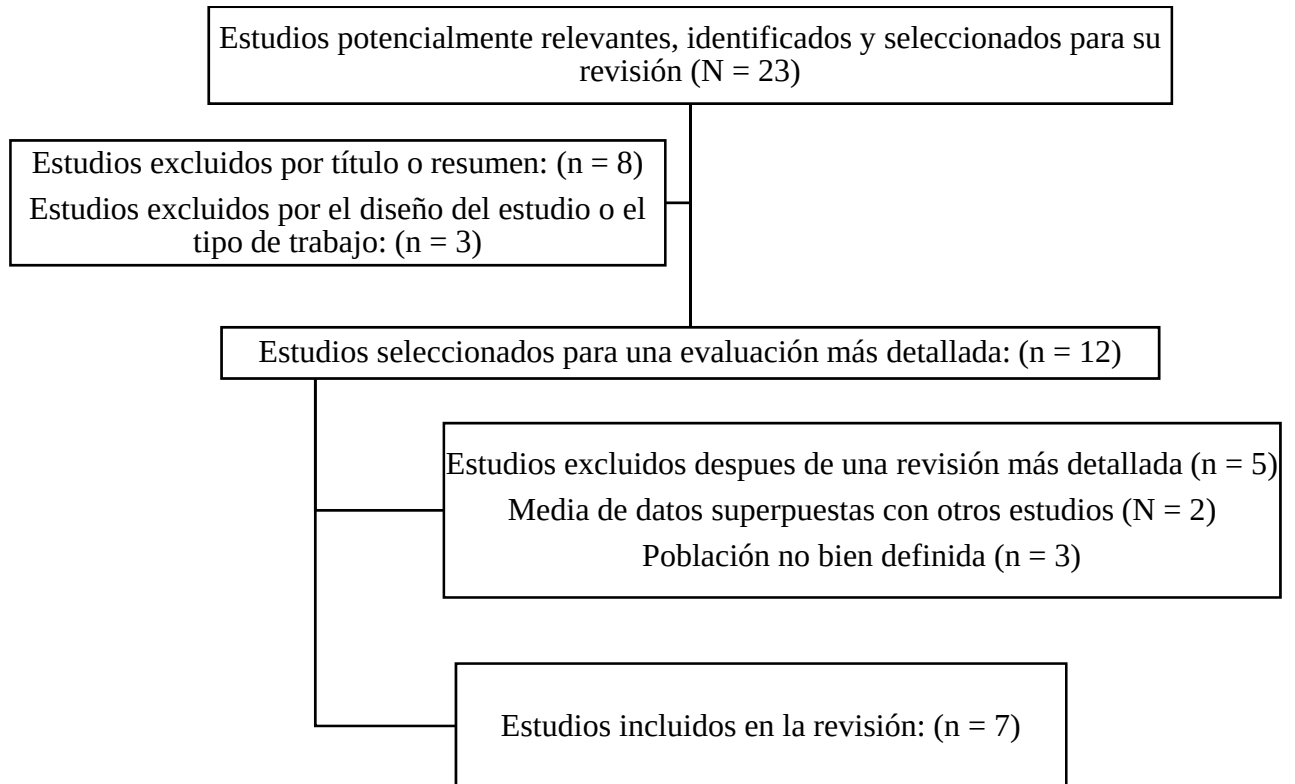
En cuanto a la técnica de recolección de datos fue mediante una revisión bibliográfica en buscadores científicos online (como PUBMED (*National Library of Medicine*), ClinicalKey, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), ScienceDirect, EMBASE y Google Académico), se tomaron los trabajos de investigaciones nacionales e internacionales que cumplieron con los criterios de inclusión, con el firme propósito de realizar una revisión sistemática y meta-análisis sobre la evidencia publicada relacionada con el diagnóstico y los factores de riesgo de la patología tiroidea en gestantes.

El protocolo para este estudio fue aprobado por el tutor y la Coordinación de Postgrado de Perinatología – Medicina Materno Fetal de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo con Sede en el Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”.

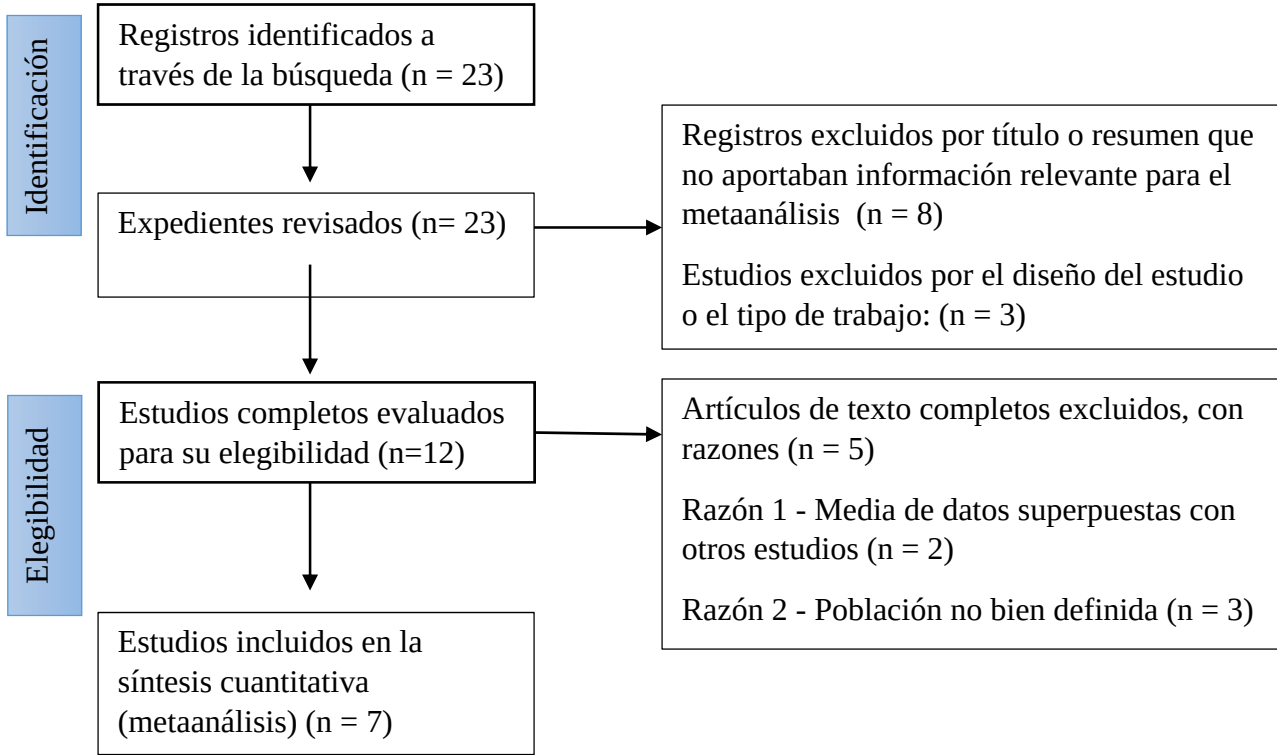
Fue desarrollada según las directrices de la declaración PRISMA (31). Se consideraron registros en español e inglés; realizados por personal médico, que estén disponibles en su versión completa. Se excluyeron las cartas al editor, los reportes de casos, las editoriales, los comentarios, los artículos de prensa, los ensayos clínicos, las revisiones, los metaanálisis y/o resúmenes de congreso.

La búsqueda se realizó entre el 01 de diciembre de 2023 hasta el 03 octubre de 2024, posteriormente, se filtraron las categorías según el idioma (inglés y español), artículos originales, trabajos de cohortes, trabajos de investigación.

La selección de los artículos se realizó de la siguiente manera:



Identificación de estudios



De la revisión bibliográfica inicial colocando las palabras claves, en el rango de años 2011 a 2019; aparecieron 23 artículos evaluados para elegibilidad de estos se incluyeron siete (07) para la revisión sistemática; los cuales se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Estudios incluidos para el metaanálisis.

Autor (Es)	Año	País	Diseño de la Investigación	Título	Población	Conclusiones
Marta Diéguez Felechosa	2011	España	Cohortes	Prevalencia de disfunción tiroidea en gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias	2509	Las alteraciones funcionales tiroideas son muy frecuentes en el primer trimestre de embarazo afectando a una de cada seis mujeres residentes en un área suficientemente yodada.
Lorena Mosso M., y col.	2012	Chile	Cohortes	Elevada frecuencia de enfermedad tiroidea funcional en embarazadas chilenas sin antecedentes de patología tiroidea utilizando el estándar de TSH internacional	510	elevada frecuencia de hipotiroidismo subclínico en la población estudiada, sugiriendo una alta incidencia de esta patología tiroidea funcional en la población general de embarazadas en Chile
Manuel Lombardo Grifol., y col.	2013	España	Cohortes	Valores de Referencia y estudio de la Variabilidad de Hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo	412	Los valores de referencia obtenidos pueden utilizarse para valorar la disfunción tiroidea en mujeres gestantes de El Bierzo. Los valores de TSH y T3L están influidos por la edad de la madre, el IMC y fumar, además de por las interacciones entre estos factores.
Mariano Alonso Arévalo-Oropeza y col.	2013	Perú	Cohortes	Frecuencia de disfunción tiroidea en gestantes	138	Alta frecuencia de hipotiroidismo subclínico en la población estudiada, se sugiere tamizaje universal mediante la determinación de TSH para el descarte de hipotiroidismo en gestantes sanas. La frecuencia de disfunción tiroidea autoinmune encontrada no difirió de la reportada en la literatura.
David Ruiz Ochoa	2015	España	Cohortes	Estudio de función tiroidea y del estado de yodación	664	El hipo e hipertiroidismo detectados previamente al embarazo afectan a menos de 1% de las gestantes
A. Chirinos Rodríguez, y col.	2018	Venezuela	Cohortes	Disfunción tiroidea: despistaje durante la gestación	137	El despistaje es útil y permitió detectar 7,4 % de casos de hipotiroidismo subclínico, los cuales se distribuyeron uniformemente en los tres trimestres de la gestación
Paula Gimena Guerrero de Luna y col.	2019	Perú	Cohortes	Frecuencia de hipotiroidismo en gestantes en un Hospital Nacional de Lima, Perú	155	Hay una alta frecuencia de hipotiroidismo en gestantes que acuden a consulta externa de obstetricia en el Hospital Cayetano Heredia

A partir de esta selección de los trabajos que cumplieron con los criterios establecidos y de acuerdo a los propósitos de este estudio, se procedió a realizar la investigación sobre la evidencia publicada relacionada con la prevalencia de la disfunción tiroidea en gestantes así como de los factores de riesgo para el desarrollo de la misma, en el lapso de estudio previsto y se resumió la información para llegar a los resultados.

El presente estudio, cuyo propósito principal fue realizar una revisión sistemática y meta-análisis sobre la evidencia publicada relacionada con la prevalencia de la patología tiroidea en el embarazo así como sus factores de riesgos, fue abordado metodológicamente como un estudio exploratorio documental, retrospectivo, de nivel descriptivo, con diseño no experimental y se llevó a cabo con una muestra de siete (07) artículos relacionados con la patología tiroidea en gestantes.

Para el análisis de los datos obtenidos se utilizaron técnicas estadísticas descriptivas, a través de un programa estadístico en línea METAANALYSISONLINE (32), versión 2025, con la finalidad de determinar la prevalencia de la patología tiroidea durante la gestación, así como caracterizar los riesgos para desarrollar patología tiroidea. El análisis de riesgo se realizó según Odds Ratios (ORs) con intervalo de confianza de 95% (IC 95 %). Se consideró diferencia significativa una $p < 0,05$.

Tabla 2. Frecuencia de la patología tiroidea durante la gestación.

Estudio	Pacientes sanas	%	Pacientes que desarrollaron patología tiroidea	%	Total de población
Diéguez M. 2011	2093	83,4	416	16,6	2509
Mosso L et al 2012	322	63,1	188	36,8	510
Lombardo M et al 2013	249	60,4	163	39,6	412
Alonso M et al 2013	119	86,2	19	13,7	138
Ruiz D. 2015	575	86,5	89	13,4	664
Chirinos A. et al 2018	127	92,7	10	7,3	137
Guerrero P. et al 2019	147	94,8	8	5,2	155
Total:	3632	80,2	893	19,8	4525

Se analizaron 7 estudios con un total de 4525 sujetos, de los cuales 893 desarrollaron una patología tiroidea lo que representa un 19,8 %.

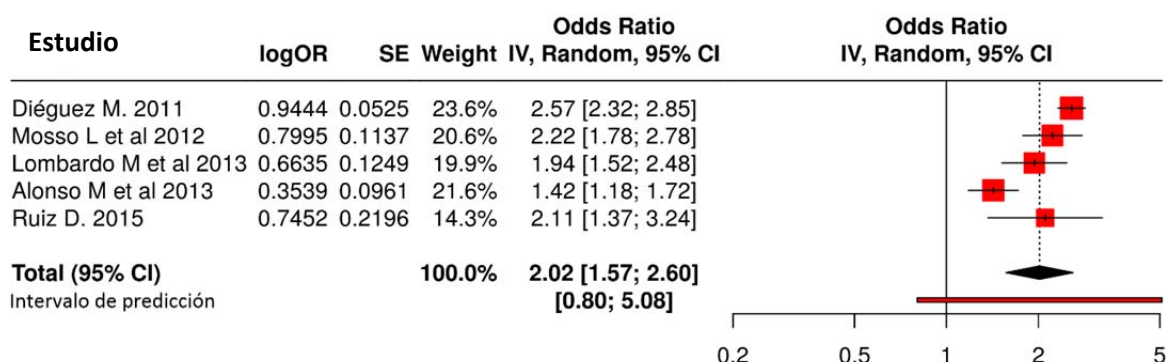
El metaanálisis fue realizado con una población significativa y con una heterogeneidad importante lo que nos conduce a resultados apreciables para el estudio.

Tabla 3. Prevalencia del hipotiroidismo e hipertiroidismo en la población estudiada.

Estudio	Pacientes que desarrollaron Hipotiroidismo	%	Pacientes que desarrollaron Hipertiroidismo	%	Px que desarrollaron patología tiroidea
Diéguez M. 2011	351	84,3	65	15,7	416
Mosso L et al 2012	165	87,7	23	12,3	188
Lombardo M et al 2013	129	79,1	34	20,9	163
Alonso M et al 2013	13	68,4	6	31,6	19
Ruiz D. 2015	72	80,9	17	19,1	89
Chirinos A. et al 2018	10	100	0	0	10
Guerrero P. et al 2019	8	100	0	0	8
Total:	748	83,7%	145	16,3%	893 / 100%

Analizando los siete estudios y comparando la prevalencia podemos notar que el diagnóstico de hipotiroidismo prevalece con un 83,7% sobre el diagnóstico del hipertiroidismo con un 16,3% durante la gestación.

Figura 1. Edad materna como factor de riesgo para desarrollar patología tiroidea.

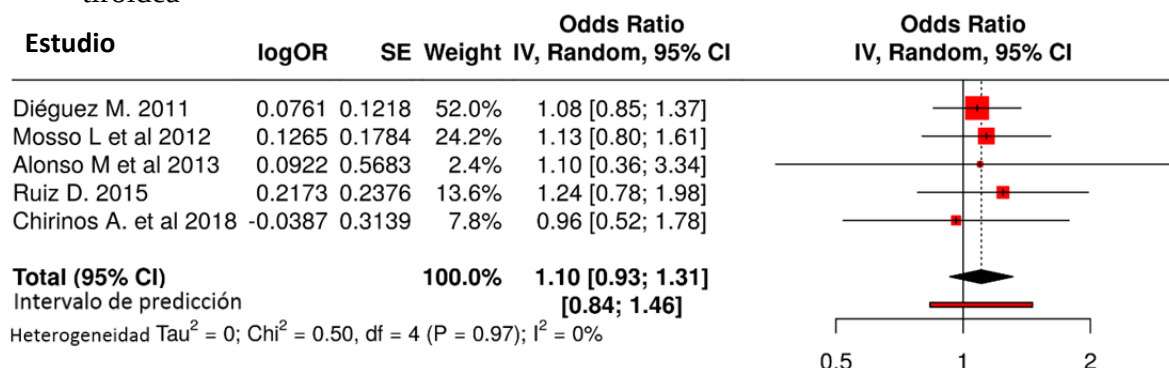


Se analizaron cinco estudios en total mediante el modelo de efectos aleatorios con el método de varianza inversa para comparar la razón de probabilidades (OR), donde se evalúa la edad materna como factor de riesgo para desarrollar enfermedad tiroidea. La

razón de probabilidades (OR) resumida es de 2,02 con un intervalo de confianza del 95% de 1,57 a 2,6. La prueba de efecto global muestra una significancia con un valor de $p < 0,05$.

Para el análisis de la edad materna y su relación con el riesgo de presentar disfunción tiroidea, se dividió al conjunto de gestantes en dos grupos las menores de 30 años y las mayores de esta edad que desarrollaron la patología, en el total de los cinco estudios que evaluaron la edad como factor de riesgo determinaron que en las pacientes con más de 30 años presentaban OR 2,02 [IC 95 %: 1,57 - 2,60] en comparación a las menores de 30 años con OR 1,19 [IC 95 %: 0,87 - 1,39] no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de mujeres con patología tiroidea entre ambos grupos de edad.

Figura 2. Pérdida gestacional recurrente como factor de riesgo para desarrollar patología tiroidea

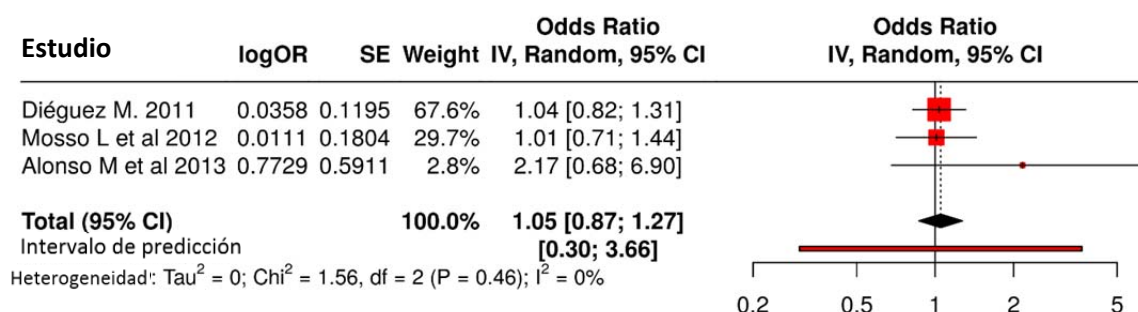


método de varianza inversa para comparar la razón de probabilidades (OR), donde se evalúa la pérdida gestacional recurrente como factor de riesgo para desarrollar enfermedad tiroidea, no se observa diferencia estadística. La razón de probabilidades (OR) resumida es de 1,1 con un intervalo de confianza del 95% de 0,93 a 1,31. La prueba del efecto global no muestra un efecto significativo. No se detectó variabilidad significativa, lo que indica que la magnitud del efecto entre las cohortes fue uniforme tanto en magnitud como en dirección.

Para el análisis de la pérdida gestacional recurrente y su relación con el riesgo de presentar disfunción tiroidea, se dividió al conjunto de gestantes en dos grupos las que

presentaron las PGR y las que no, en el total de los cinco estudios que evaluaron la pérdida gestacional recurrente como factor de riesgo determinaron que en las pacientes con estas tenían OR 1,1 [IC 95 %: 0,93 - 1,31], en comparación a las que no la presentaban con OR 1,02 [IC 95 %: 0,85 - 1,28], no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de mujeres con patología tiroidea entre ambos grupos de edad.

Figura 3. La infertilidad como factor de riesgo para desarrollar patología tiroidea.

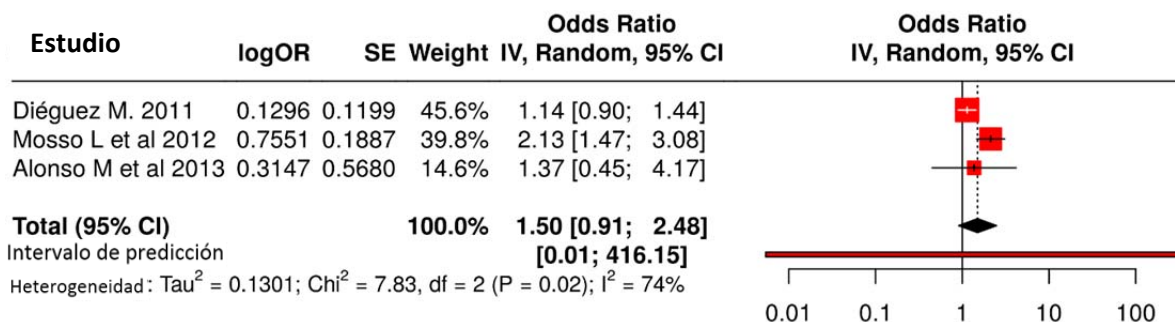


Se analizaron tres estudios en total mediante el modelo de efectos aleatorios con el método de varianza inversa para comparar la razón de probabilidades (OR), donde se evalúa la infertilidad como factor de riesgo para desarrollar enfermedad tiroidea, no se observa diferencia estadística. La razón de probabilidades (OR) resumida es de 1,05 con un intervalo de confianza del 95% de 0,87 a 1,27. La prueba del efecto global no muestra un efecto significativo.

No se observó heterogeneidad significativa, lo que sugiere que la magnitud del efecto en los estudios se mantuvo uniforme tanto en escala como en dirección.

Para el análisis de la infertilidad y su relación con el riesgo de presentar disfunción tiroidea, se dividió al conjunto de gestantes en dos grupos las que presentaron infertilidad y las que no, en el total de los tres estudios que evaluaron la infertilidad como factor de riesgo determinaron que en las pacientes con infertilidad OR 1,05 [IC 95 %: 0,87 - 1,27], en comparación a las que no presentaban la presentaban con OR 1,01 [IC 95 %: 0,84 - 1,30], no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de mujeres con patología tiroidea entre ambos grupos de edad.

Figura 4. Los antecedentes familiares de disfunción tiroidea como factor de riesgo para desarrollar patología tiroidea.



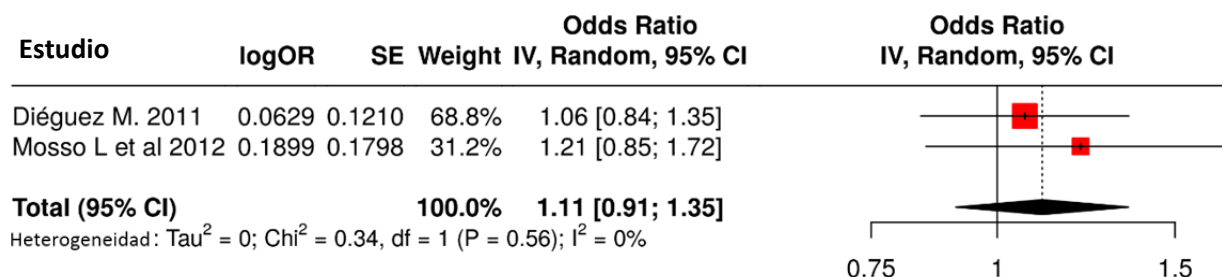
Se analizaron tres estudios en total.

Según el análisis realizado mediante el modelo de efectos aleatorios con el método de varianza inversa para comparar la razón de probabilidades (OR), no se observa diferencia estadística. La razón de probabilidades (OR) resumida es de 1,5 con un intervalo de confianza del 95% de 0,91 a 2,48. La prueba del efecto global no muestra un efecto significativo.

Se detectó una heterogeneidad significativa ($p = 0,02$), lo que sugiere efectos inconsistentes en magnitud y/o dirección. El valor I^2 indica que el 74% de la variabilidad entre los estudios se debe a la heterogeneidad y no al azar.

Del total de los tres estudios que evaluaron los antecedentes familiares de disfunción tiroidea como factor de riesgo determinaron que en las pacientes con estos antecedentes presentaban 3,42% de riesgo a desarrollar patología tiroidea.

Figura 5. El bocio como factor de riesgo para desarrollar patología tiroidea.



Se analizaron dos estudios en total.

Según el análisis realizado mediante el modelo de efectos aleatorios con el método de varianza inversa para comparar la razón de probabilidades (OR), no se observa diferencia estadística. La razón de probabilidades (OR) resumida es de 1,11 con un intervalo de confianza del 95% de 0,91 a 1,35. La prueba del efecto global no muestra un efecto significativo. No se observó heterogeneidad significativa, lo que indica que la magnitud del efecto entre las cohortes se mantuvo uniforme tanto en escala como en dirección.

Del total de los dos estudios que evaluaron el bocio como factor de riesgo determinaron que en las pacientes tenían bocio presentaban 0,16% de riesgo a desarrollar patología tiroidea.

DISCUSIÓN

El metaanálisis es una herramienta poderosa que combina estimaciones de múltiples estudios para mejorar la potencia y la precisión, a la vez que permite responder preguntas limitadas por estudios individuales (33). Se trata de una revisión sistemática exhaustiva con metaanálisis que aporta evidencia de la prevalencia de la patología tiroidea en el embarazo, así como la asociación entre los factores de riesgo y el desarrollo de dicha patología.

Las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en el individuo desde el período fetal. La disfunción tiroidea es la segunda causa de patología endocrinológica durante la gestación (3), en esta investigación de un total de 4525 gestantes incluidas en el estudio, el número total de embarazos afectados por disfunción tiroidea fueron 893 ascendiendo a solo el 19,8% de todos los embarazos dentro del período de tiempo estudiado. La frecuencia reportada en la literatura ha sido comúnmente estimada en 2% a 3% (34). Sin embargo, la frecuencia de esta entidad depende de múltiples factores como el valor umbral de TSH y de T4L empleados para su tamizaje; y, otros estudios han descrito prevalencias tan altas como de 12,3% (35). Investigaciones previas de Arévalo M. y cols. (36) quienes estudiaron la frecuencia de disfunción tiroidea en gestantes tuvieron un 17,9 %, estos hallazgos fueron consistentes con nuestra revisión.

Del total de las pacientes que desarrollaron alteración de la función tiroidea un 16,5% presento hipotiroidismo, la alta frecuencia de hipotiroidismo que encontramos contrasta con reportes internacionales, en que se ha determinado alrededor de 1 a 2% de hipotiroidismo y 4 - 8% de hipotiroidismo subclínico en gestantes provenientes de áreas suficientes de yodo (37). En el estudio realizado por Dieguez M. (38) tuvo una prevalencia de solo el 5,5% para hipotiroidismo lo que contradijo nuestros hallazgos.

Hay que considerar que en las publicaciones realizadas hasta ahora existe una variabilidad importante en los niveles de TSH para poder definir normalidad en las gestantes, especialmente variable es el corte superior de TSH, el que podría estar influido por múltiples factores como: la edad de las gestantes, diferentes métodos de análisis, el estatus de iodo, método de cálculo y las diversas consideraciones para la selección de pacientes “sanas” (39).

En cuanto al hipertiroidismo, la literatura consigna una prevalencia de 0,2% de las gestantes para el clínico y el hipertiroidismo subclínico se encuentra en 0,4% de los embarazos (40); de ellas la mayoría correspondería a hipertiroidismo gestacional, que no se asociaría a eventos adversos maternos ni fetales, por lo tanto, un valor de TSH bajo el límite de detección, con hormonas periféricas normales, habitualmente no sería significativo clínicamente (41). En nuestra investigación se encontró 145 casos de hipertiroidismo para un 3,20 %, en el estudio realizado por Dieguez M. (38) tuvo una prevalencia de 1,7% para hipertiroidismo en correspondencia con nuestros hallazgos.

La recomendación de la *Endocrine Society* (42) es el tamizaje de las gestantes con alto riesgo de enfermedad tiroidea, incluyendo a embarazadas con historia personal o familiar de patología tiroidea; edad mayor a 30 años; pérdida gestacional recurrente; bocio o infertilidad. La función tiroidea materna anormal se asocia con un menor volumen total de materia gris y un menor volumen de materia gris cortical en la descendencia, esta asociación ya no es evidente después de aproximadamente las 14 semanas de gestación. Además, el tratamiento de la disfunción tiroidea durante el embarazo puede ser más eficaz durante las primeras semanas de gestación, con escaso o nulo beneficio en las últimas semanas (43).

El argumento principal en contra del tamizaje universal ha sido la falta de estudios que demuestren costo-efectividad de esta conducta, específicamente el beneficio de la detección y tratamiento de mujeres con hipotiroidismo subclínico (42).

En relación a la asociación entre factores de riesgo de enfermedad tiroidea y patología tiroidea pesquisada durante la gestación, no se observó una asociación estadísticamente significativa, sugiriendo que el tamizaje sólo en base a estos factores de riesgo dejaría sin diagnóstico a un alto porcentaje de embarazadas. En el caso de nuestra investigación el 56% de las gestantes con alteraciones de la función tiroidea no presentaban factores de riesgo.

Los trastornos tiroideos durante el embarazo predisponen a una mayor morbilidad y mortalidad feto-materna y neonatal. Esto hace imperativo identificar a las mujeres en riesgo mediante el cribado temprano y el inicio del tratamiento oportuno (44).

CONCLUSIÓN

La patología tiroidea sigue siendo la segunda patología endocrina con más relevancia durante la gestación y establecer los rangos de referencia para hacer el diagnóstico es controversial, ya que se ha ido modificando con las actualizaciones los puntos de cortes, lo que ha generado en los especialistas las dudas al momento de diagnosticar, realizando la revisión sistémica y el metaanálisis se evidencio que lo ideal es tener los valores de referencia locales para hacer el correcto diagnóstico, sin embargo al no tener los mismos se refiere a utilizar los valores internacionales de referencias.

Nuestra revisión sugiere que la disfunción tiroidea materna durante el embarazo presenta una alta prevalencia, siendo la más frecuente el hipotiroidismo el cual además es un factor de riesgo potencial para trastornos del desarrollo neurológico u otras afecciones cardiometabólicas y respiratorias y disfunción tiroidea en la descendencia durante la infancia.

Actualmente, la estrategia óptima para el tratamiento de la disfunción tiroidea materna durante el embarazo aún no se ha explorado en gran medida. Evaluando los factores de riesgo para el desarrollo de la disfunción tiroidea como embarazadas con historia personal o familiar de patología tiroidea; edad mayor a 30 años; pérdida gestacional recurrente; bocio o infertilidad evidenciamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de mujeres con patología tiroidea y las pacientes sin disfunción tiroidea, por tanto solo el tamizaje de las gestantes con alto riesgo de enfermedad tiroidea dejaría sin diagnóstico a un alto porcentaje de embarazadas, es por ello que el tamizaje universal está en discusión, esta discusión ha sido la falta de estudios que demuestren costo-efectividad de esta conducta, específicamente el beneficio de la detección y tratamiento.

RECOMENDACIONES

En vista de las consecuencias que produce la patología tiroidea durante la gestación y postnatales, nunca serán suficientes los esfuerzos que se hagan para ampliar el diagnóstico de esta patología que presenta alta incidencia mundial siendo la segunda causa de consulta endocrinológica y que se asocia en muchas ocasiones a resultados perinatales adversos. Es por esto, que se insta a continuar estudiando la patología tiroidea haciendo énfasis en los factores que pudiesen permitir dar un diagnóstico precoz, oportuno y veraz, así como también aquellos que nos permitan prever la aparición de las complicaciones de esta patología y de esta forma disminuir la morbilidad materno fetal.

En este mismo orden de ideas se sugiere realizar localmente tablas con valores referenciales de la población, para la hormona estimulante de la tiroides, la tiroxina y los anticuerpos anti TPO.

La valoración multidisciplinaria para el manejo de la patología tiroidea es fundamental para tomar los correctivos necesarios o poder encaminar de manera adecuada y óptima el manejo y conducta de aquellas gestantes con alto riesgo de desencadenar esta patología en un futuro próximo, o con la patología ya instaurada durante la gestación o inclusive previo a la gestación.

Cabe enfatizar que es menester incentivar la investigación de aquellas patologías que causan resultados perinatales adversos destacando la patología tiroidea. Es importante indagar nuevos parámetros, tratamientos y manejos que ayuden a disminuir su incidencia y complicaciones.

A la vista de estos hallazgos, se debe considerar la medición sistemática de la función tiroidea durante el embarazo temprano en todas las mujeres embarazadas. Se justifican estudios adicionales para delinear la asociación del estado tiroideo, especialmente los niveles de anticuerpos anti TPO, en el embarazo y el resultado fetal.

BIBLIOGRAFIA

1. García YJ, Bravo YM, Díaz OM, Caraballo DL, Cánovas LPL, Blanco DIG. Caracterización de pacientes con patologías tiroideas intervenidos quirúrgicamente. Rev Finlay. 2018; 8 (4): 258-66. <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/612>
2. García-Mayor RV, Ríos M, Galofré JC. Epidemiología de las enfermedades de la glándula tiroides en Galicia. Rev Med. 2006; 50 (1): 11-6. DOI: <https://doi.org/10.15581/021.50.7595>
3. Tingi E, Syed AA, Kyriacou A, Mastorakos G, Kyriacou A. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. J Clin Transl Endocrinol. 2016;6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.11.001>
4. Dallas J S. Autoimmune Thyroid Disease and Pregnancy: Relevance for the child. Autoimmunity 2003; 36(6-7):339-350. DOI: [10.1080/08916930310001602993](https://doi.org/10.1080/08916930310001602993)
5. El Baba KA, Azra ST. Thyroid Dysfunction in Pregnancy. Int J Gen Med 2012; 5: 227-230 DOI: [10.2147/IJGM.S27009](https://doi.org/10.2147/IJGM.S27009)
6. Tembury M.C. El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo cerebral del hijo. Rev Esp Endocrinol Pediatr.pre. 2014 10.3266/Nov.262 DOI: [10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.262](https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.262)
7. Ochoa D. Estudio de la función tiroidea y del estado de yodación de las mujeres embarazadas del Área occidental de Cantabria. Universidad de Cantabria, Departamento de Medicina y Psiquiatría. 2015 URI: <http://hdl.handle.net/10902/8219>
8. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. N Engl J Med 1981;304:702-712. DOI: [10.1056/NEJM198103193041205](https://doi.org/10.1056/NEJM198103193041205)

9. Morreale de Escobar G, Obregon MJ and Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. Eur J Endocrinol 2004; 151: U25-U37. DOI: [10.1530/eje.0.151u025](https://doi.org/10.1530/eje.0.151u025)
10. Reed Larsen P, Davies TF, Schlumberguer MJ, Hay ID. Fisiología del tiroides y evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos tiroideos. En: Williams Tratado de Endocrinología y Nutrición. Edición en español de la 11ª edición de la obra original en inglés Williams Textbook of Endocrinology:2009;p.305-340. <https://campus.com.pe/wp-content/uploads/2024/09/MUESTRA-Williams-Tratado-de-endocrinologia-14a-edicion.pdf>
11. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994;331:1072-1078. DOI: [10.1056/NEJM199410203311608](https://doi.org/10.1056/NEJM199410203311608)
12. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Ospina NMS, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. BMJ. 2017 Jan; 356: i6865. DOI: [10.1136/bmj.i6865](https://doi.org/10.1136/bmj.i6865)
13. Quesada MY, Rodríguez-Fernández L, Cruz-Hernández J, Tristá ST, Quesada MAY. Hipotiroidismo subclínico, ni tan asintomático, ni tan inofensivo. Rev Cuba Endocrinol. 2009; 20 (2): 51-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000200006&lng=es.
14. K. Alexander, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. THYROID Volume 27, Number 3, 2017. American Thyroid Association. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
15. Vinagre C. Guirior, L. Nogué, C Martí, I Vives, J. Bellart. Tiroides Y Embarazo. Protocols Medicina Materno fetal Hospital Clínic- Hospital Sant Joan De Déu-

<https://fetalmedicinebarcelona.org/protocolos/protocolo-tiroides-y-embarazo/>

16. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta endocrinologica*. 1982;101(4):531-7. DOI: [10.1530/acta.0.1010531](https://doi.org/10.1530/acta.0.1010531)
17. Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine reviews*. 1997;18(3):404-33. DOI: [10.1210/edrv.18.3.0300](https://doi.org/10.1210/edrv.18.3.0300)
18. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of the American Dietetic Association*. 2001;101(3):294-301. DOI: [10.1016/S0002-8223\(01\)00078-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00078-5)
19. Glinioer D, Gershengorn MC, Dubois A, Robbins J. Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo beta-estradiol administration. *Endocrinology*. 1977;100(3):807-13. DOI: [10.1210/endo-100-3-807](https://doi.org/10.1210/endo-100-3-807)
20. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May; 14(5):301-316. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18.
21. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 Mar; 54(2):102-116. DOI: 10.1080/10408363.2016.1269309.
22. Visser WE, Peeters RP. Interpretation of thyroid function tests during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101431. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101431.

23. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. 2017[Cosultado el 31 de Octubre de 2023]; 54(2):102-116. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309>
24. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Shenk JJ, Ghassabian A, Schmitd HG, Visser TJ et al. Maternal Thyroid Function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R Study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (9): 4227-4234 DOI: [10.1210/jc.2010-0415](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0415)
25. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. BMJ 2011; 342:d2616. DOI: [10.1136/bmj.d2616](https://doi.org/10.1136/bmj.d2616)
26. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Doubts and Concerns about Isolated Maternal Hypothyroxinemia. J Thyroid Res 2011. Article ID 463029. DOI: [10.4061/2011/463029](https://doi.org/10.4061/2011/463029)
27. Yassaee F, Farahani M, Abadi AR. Prevalence of subclinical hypothyroidism in pregnant women in Tehran-Iran. Int J Fertil Steril 2014; 8 (2):163-166. https://www.ijfs.ir/article_45237.html
28. Katia Vella, Sandro Vella, C. Savona Ventura, J. Vassallo. Thyroid dysfunction in pregnancy - a retrospective observational analysis of a Maltese cohort. BMC Pregnancy and Childbirth, 2022, 22:941 [https:// doi.org/10.1186/s12884-022-05266-x](https://doi.org/10.1186/s12884-022-05266-x)
29. Sun Y, Lee and Elizabeth N. Pearce. Approach to the Patient Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 3, 883–892. DOI: 10.1210/clinem/dgaa945

30. Yue Liu, Qianqian Li, Yang Xu, Yixin Chen, Yanyan Men. Comparison of the safety between propylthiouracil and methimazole with hyperthyroidism in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE (2023) 18(5): e0286097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286097>
31. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clí (Barc). 2010; 135 (11): 507-11 DOI: [10.1016/j.medcli.2010.01.015](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015)
32. Fekete JT, Gyorffy B: MetaAnalysisOnline.com: an Online Tool for the Rapid Meta-Analysis of Clinical and Epidemiological Studies. J Med Internet Res, 2025 <https://metaanalysisonline.com/>
33. Daniel R. Morales, Lionel Fonkwen, Hedvig M. E. Nordeng. Antithyroid drug use during pregnancy and the risk of birth defects in offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies with methodological considerations. Brit Jnl Clinical Pharma. 2021;87: 3890–3900. DOI: 10.1111/bcp.14805
34. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(8 Suppl):S1-47. DOI: 10.1210/jc.2007-0141
35. Altomare M, La Vignera S, Asero P, et al. High prevalence of thyroid dysfunction in pregnant women. J Endocrinol Invest. 2013; 36(6):407-11. DOI: 10.3275/8658
36. Mariano Alonso Arévalo-Oropeza, José Solís-Villanueva. Frecuencia de disfunción tiroidea en gestantes. Rev Soc Perú Med Interna 2013; vol 26 (4): 166-171. <https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v26n4/pdf/a04v26n4.pdf>
37. Lazarus JH. Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile? Journal of thyroid research 2011; 2011: 397012. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3134289&tool=pmcentr>

38. Marta Diéguez Felechosa. Prevalencia de disfunción tiroidea en gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias. Universidad de Oviedo, España. 2015. <http://hdl.handle.net/10651/34580>
39. Yan Y-Q, Dong Z-L, Dong L, Wang F-R, Yang X-M, Jin X-Y, et al. Trimester and method specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clinical Endocrinology* 2011; 74 (2): 262-9. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2010.03910.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03910.x)
40. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1998; 27 (1): 127-49 DOI: [10.1016/s0889-8529\(05\)70303-0](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70303-0)
41. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 107: 337-41 DOI: [10.1097/01.AOG.0000197991.64246.9a](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000197991.64246.9a)
42. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92 (8): s1-47. DOI: [10.1210/jc.2007-0141](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0141)
43. Ying Yang, Tonglei Guo, Jinrong Fu, Jian Kuang, Yuanyuan Wang, Ya Zhang, Hongguang Zhang, Yuan He, Zuoqi Peng, Qiaomei Wang, Haiping Shen, Yiping Zhang, Donghai Yan, Xu Ma, Haixia Guan. Preconception Thyrotropin Levels and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Chinese Women Aged 20 to 49 Years. *JAMA Network Open*. 2021; 4 (4): e215723. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.5723
44. Roushali Kumar, Romi Bansal, Harbhajan Kaur Shergill, Priyanka Garg. Prevalence of thyroid dysfunction in pregnancy and its association with fetomaternal outcomes: A prospective observational study from a tertiary care institute in Northern India. *Clinical Epidemiology and Global Health* 19 (2023) 101201. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101201>