

Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes gestantes y su resultante neonatal en un centro de atención privada de Guayaquil, Ecuador

Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in pregnant patients and neonatal outcome in a Private Medical Center from Guayaquil, Ecuador

Cynthia Soledispa Navia, MD^{1,2,*}, Ignacio Lopez, MD^{1,2}, Andrea Tinoco, MD^{1,2}, Joselyn Rojas, MD, MSc³, Jessenia Morillo, BSc³, Roberto Añez, MD³, Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD³

¹Cursante del Máster en Endocrinología Ginecológica y Reproducción. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. España. Director: Dr. Melchor Alvarez de Mon Soto, MD, PhD.

²Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C Sotomayor. Guayaquil – Ecuador.

³Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólico “Dr. Félix Gómez”. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Dirección de correspondencia: Cynthia Soledispa Navia, MD. Cda Villa Alegría Mz 2598, V 9. Guayaquil, República del Ecuador. Email: cynthia.sole@hotmail.com

Recibido: 20/01/2013

Aceptado: 23/03/2013

RESUMEN

Introducción: Durante los últimos años, la prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico (HSC) ha aumentado de un 5% a 20% en la población mundial y las mujeres gestantes no escapan de esta realidad. Se ha demostrado la presencia de complicaciones en embarazadas con HSC, sin embargo en nuestra localidad no existen reportes al respecto, por tanto el objetivo de este estudio fue evaluar el comportamiento del HSC sobre la resultante neonatal en el Hospital Gineco-obstétrico Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, 2013.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, en 43 embarazadas con diagnóstico de HSC que acudieron a consulta externa del Hospital Gineco-obstétrico Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, durante enero a diciembre de 2013. Se realizó un modelo de regresión logística para calidad de vida disminuida ajustado por: Grupos etarios, Raza, Procedencia, Trimestre de diagnóstico, hábito alcohólico, hábito tabáquico, nivel educativo y estado civil.

Resultados: La edad promedio fue de 24,14±6,28 años. En la resultante neonatal se presentó: parto pretérmino (41,9%; n=18); así como complicaciones graves como distress respiratorio (48,8%; n=21) y traslado a UCIN (9,3%; n=4). Las mujeres que fueron diagnosticadas durante el segundo trimestre presentaron un factor protector para complicaciones graves con respecto a las pacientes que fueron diagnosticadas durante el primer trimestre (OR: 0,10; IC95%: 0,01-0,70; p=0,02).

Conclusiones: Se demostró una alta prevalencia de complicaciones graves en la resultante neonatal, desde el parto pretérmino, distress respiratorio hasta el traslado a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Por lo que se recomienda el diseño y ejecución de mayores estudios a nivel regional y nacional con el objetivo de establecer una directriz para el tratamiento eficaz y oportuno de estas pacientes a fin de disminuir el riesgo de complicaciones.

Palabras Clave: Hipotiroidismo subclínico, Embarazo, Complicaciones neonatales.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, the prevalence of Subclinical Hypothyroidism (SCH) has increased from 5% to 20% in the world population and pregnant women are no exception to this reality. It has demonstrated the presence of complications in pregnant women with HSC but in our area there are no reports about it so the aim of our study was to evaluate the behavior of HSC on neonatal resulting in obstetrics and Gynecology Hospital Enrique C. Sotomayor Guayaquil, Ecuador, 2013.

Materials and Methods: A retrospective study was performed on 43 pregnant women diagnosed with SCH

attending outpatient obstetrics and Gynecology Hospital Enrique C. Sotomayor of the city of Guayaquil, Ecuador, from January to December 2013. A model of logistic regression was performed to determine diminished quality of life, adjusted by: age groups, race, procedence, trimester of SCH diagnosis, alcohol habit, smoking, educational level and marital status.

Results: The mean age was 24,14±6,28 years. The neonatal resultant was: preterm delivery (41,9%; n=18); and serious complications such as respiratory distress (48,8%; n=21) and “transfer to NICU” (9,3%; n=4). Women who were diagnosed during the second trimester had a protec-

tive factor for serious complications compared to patients who were diagnosed during the first trimester (OR: 0.10; 95%CI: 0,01-0,70; p=0,02).

Conclusions: A high prevalence of severe neonatal complications was demonstrated resulting from preterm delivery, respiratory distress until Transfer to the neonatal intensive care unit (NICU). We recommend the design and implementation of further studies at regional and national level in order to establish a guideline for the effective and timely management of these patients in for decrease the risk of complications.

Keywords: Subclinical hypothyroidism, pregnancy, neonatal complications.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es la afección más frecuente de la glándula tiroides¹, la cual se puede presentar como hipotiroidismo franco o hipotiroidismo subclínico (HSC). Este último se define como el aumento en la concentración sérica de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) por encima del valor máximo de referencia, con niveles de tiroxina (T4) dentro del rango de normalidad², de estos casos, aproximadamente el 75% presentan TSH <10 mU/L³. Además este tipo de disfunción tiroidea generalmente es asintomática o con una sintomatología muy inespecífica⁴. Se considera que las alteraciones de la función tiroidea son más frecuentes en mujeres, con una relación 10:1 respecto a los hombres⁵; por lo tanto, pertenecer al sexo femenino, aunado a la edad avanzada y la presencia de anticuerpos anti-tiroideos, son considerados importantes predictores para la progresión a HSC⁶.

En los últimos años, la prevalencia del HSC ha aumentado de un 5% a 20% en la población mundial^{7,8}, donde en Estados Unidos se estima que la prevalencia de HSC va de 4,6% a 8,5%⁹. Las mujeres gestantes no escapan de esta realidad, ya que de los trastornos de la tiroides durante el embarazo el más común es el HSC, el cual alcanza una prevalencia de 2 a 5% en este grupo poblacional^{10,11,12} y debido a que las hormonas tiroideas, específicamente T4, son esenciales para el desarrollo cerebral normal del feto, el impacto en el desarrollo neurológico del producto de la gestación puede ser fatal¹³, particularmente antes de las 12 semanas de gestación, ya que la glándula tiroides fetal es incapaz de sintetizar yodotironinas, por lo tanto el feto es totalmente dependiente de la transferencia materna de las hormonas tiroideas¹⁴. El desarrollo cerebral inicia durante este período -primer trimestre del embarazo- y continúa durante el resto de la gestación y en la infancia, es por ello que la insuficiencia tiroidea materna y fetal originada por la deficiencia grave de yodo causa un profundo deterioro neurológico y retraso mental^{15,16}.

El hipotiroidismo materno se asocia con complicaciones del embarazo, que incluyen preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, parto pretérmino, bajo peso al

nacer y muerte fetal^{17,18}. Pop y cols.¹⁹ reportan que durante el embarazo, a las 12 semanas de gestación, los niveles maternos de T4 inferiores al percentil 10 fueron asociados con un riesgo significativo 5,8 veces mayor para el déficit en el desarrollo psicomotor en niños evaluados a los 10 meses de edad. Estos hallazgos fueron confirmados más tarde por medio de pruebas de desarrollo en una cohorte de estos niños en edades comprendidas entre 1 y 2 años²⁰. Los efectos de una leve deficiencia tiroidea materna con una glándula tiroides fetal que funciona con normalidad son menos evidentes²¹.

Si bien se ha demostrado el efecto deletéreo del HSC en la mujer gestante, no existe aún un consenso respecto a las repercusiones perinatales, el beneficio del tratamiento de la patología subclínica, la necesidad del tamizaje universal o selectivo, entre otros aspectos que se encuentran aún en debate²⁰, por ello es imprescindible conocer la prevalencia del HSC en cada población. En este sentido, el objetivo del presente estudio es evaluar la prevalencia del HSC e identificar las complicaciones en la resultante neonatal en pacientes gestantes que acuden al Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor en Guayaquil, Ecuador.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de Estudio y selección de pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo, mediante el cual se seleccionaron aquellas pacientes gestantes que fueron atendidas en el centro de atención privada, en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor en Guayaquil-Ecuador, durante un periodo comprendido entre enero a diciembre del 2013. En este proceso, se seleccionaron a aquellas pacientes gestantes que acudieron al centro de atención privada durante su primera consulta obstétrica, por lo tanto se incluyeron pacientes que se encontraban durante su primer, segundo o tercer trimestre del embarazo, y a quienes se les realizaron pruebas tiroideas (TSH, T4L) en la primera consulta, obteniendo los datos a través de la utilización de historias clínicas digitales.

Durante este estudio se seleccionaron en total 1.164 pacientes, considerando como criterios de inclusión: gestantes simples, gestantes aparentemente sanas según la anamnesis; y como criterios de exclusión: gestación múltiple, antecedentes personales de patología tiroidea o detección de patología tiroidea durante el estudio, tales como hipertiroidismo o hipotiroidismo clínico, ingesta de fármacos que interfieran con el metabolismo del yodo, como heparina, glucocorticoides, bloqueantes beta adrenérgicos, entre otros.

De estas 1.164 pacientes, se determinó la presencia de HSC según las recomendaciones de la ACOG (de sus siglas en inglés, American College of Obstetrician and Gynecologists)²², con punto de corte de TSH mayor a 2,5 mIU/L en el primer trimestre y 3,0 mIU/L en el segundo

y tercer trimestre acompañado de T4L en rangos normales²³. Del total de pacientes seleccionadas 1.121 fueron consideradas como normales, mientras que 43 pacientes fueron diagnosticadas con HSC (3,83%).

Evaluación de los individuos

Se realizó una historia clínica completa donde se recogieron los datos personales de las pacientes, edad, estado civil, antecedentes ginecológicos, tales como número de gestas, número de partos anteriores, tipo de partos, incidencia de abortos, antecedente de cesáreas previas, instrucción materna, edad gestacional al momento del diagnóstico en la primera consulta y resultante neonatal. Se determinó la presencia o no de hábitos tabáquico, alcohólico y caféico. El estrato socioeconómico fue evaluado a través de la procedencia de la madre, procedencia: Urbana y marginal.

Análisis de Datos

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el paquete informático para Ciencias Sociales SPSS versión 20, para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL). Las variables cualitativas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas (porcentaje). Para evaluar la distribución normal de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Las variables cuantitativas presentaron distribución normal, siendo expresadas con la media aritmética \pm desviación estándar. Se realizó un modelo de regresión logística para complicaciones graves (Distress respiratorio del recién nacido y Traslado a UCIN-Unidad de cuidados intensivos neonatales), ajustado por: Grupos etarios, Raza, Procedencia, Trimestre de diagnóstico, hábito alcohólico, hábito tabáquico, nivel educativo y estado civil. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características generales de la muestra

La muestra estuvo conformada por 43 mujeres con HSC, el promedio de edad fue de $24,14 \pm 6,28$ años. El grupo etario más frecuente en las mujeres con HSC fue el de 24 a 29 años con un 34,9% ($n=15$), seguido del grupo de menos de 20 años con 23,3% ($n=10$). El grupo étnico más frecuente fue el mestizo (86; $n=37$); asimismo el estado civil más frecuente para ambos grupos fue el estado de "unión libre" con un 51,2% ($n=22$). El diagnóstico del HSC se realizó más frecuentemente en el primer trimestre del embarazo (55,8%; $n=24$). En cuanto a la procedencia, un 86% ($n=37$) correspondió a la procedencia urbana. El comportamiento del nivel educativo y hábitos tabáquico y alcohólico se muestran en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se muestra el comportamiento de los antecedentes gineco-obstétricos en las mujeres con HSC, donde se observa en relación con el número de embarazos previos, que predominó el grupo de mujeres sin ningún embarazo previo (37,2%; $n=16$), el comportamiento del

número de partos, cesáreas y abortos previos se aprecia en la Tabla 2.

Resultante neonatal e Hipotiroidismo subclínico

En el Gráfico 1 se muestra la distribución de la resultante neonatal, donde no se presentó ningún parto a término sin eventualidad (0%), evidenciándose parto pretérmino (41,9%; $n=18$); así como complicaciones graves como distrés respiratorio (48,8%; $n=21$) y traslado a UCIN (9,3%; $n=4$). En la Tabla 3 se muestran los factores de riesgo para complicaciones neonatales graves en HSC. Donde las mujeres pertenecientes a los grupos etarios mayores a 20 años presentan un riesgo aumentado para complicaciones graves, al igual que la procedencia marginal, sin embargo dicho riesgo no fue estadísticamente significativo. Se puede apreciar que en cuanto al momento de diagnóstico del HSC, las mujeres que fueron diagnosticadas durante el segundo trimestre presentaron un factor protector para complicaciones graves con respecto a las pacientes que fueron diagnosticadas durante el primer trimestre (OR: 0,10; IC95%: 0,01-0,70; $p=0,02$).

Tabla 1. Características generales de las pacientes con hipotiroidismo subclínico en el Hospital Gineco-obstétrico Enrique C. Sotomayor, ciudad de Guayaquil-Ecuador, 2013

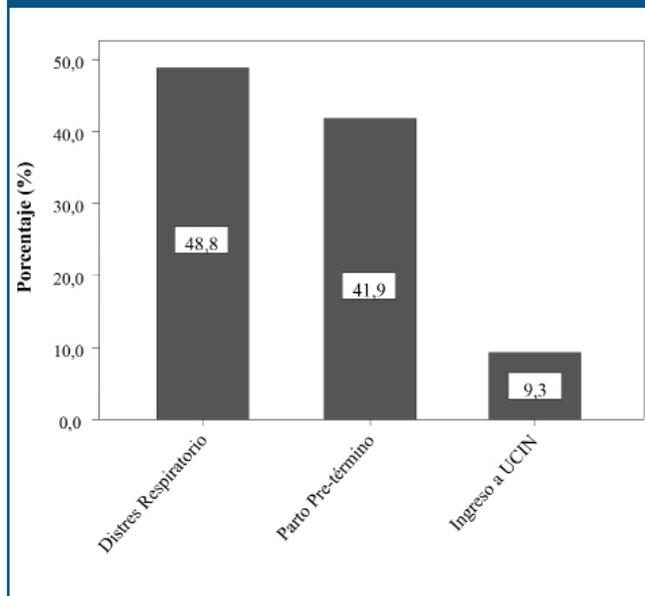
	Hipotiroidismo Subclínico	
	n	%
Grupos Etarios		
<20	10	23,3
20-24	15	34,9
25-29	8	18,6
30-34	6	14,0
35 o mas	4	9,3
Raza		
Mestiza	37	86,0
Blanca	6	14,0
Procedencia		
Urbana	37	86,0
Marginal	6	14,0
Nivel Educativo		
Primaria	16	37,2
Secundaria	23	53,5
Superior	4	9,3
Estado Civil		
Soltera	15	34,9
Casada	6	14,0
Unión Libre	22	51,2
Hábito Tabáquico		
No	36	83,7
Si	7	16,3
Hábito Alcohólico		
No	34	79,1
Si	9	20,9
Diagnóstico del HSC*		
Primer Trimestre	24	55,8
Segundo Trimestre	11	25,6
Tercer Trimestre	8	18,6
Total	43	100,0

* Trimestre de embarazo al momento de la primera consulta (momento de diagnóstico del hipotiroidismo subclínico). HSC: Hipotiroidismo Subclínico.

Tabla 2. Antecedentes ginecológicos de las pacientes con hipotiroidismo subclínico en el Hospital Gineco-obstétrico Enrique C. Sotomayor, ciudad de Guayaquil-Ecuador, 2013

	Hipotiroidismo Subclínico	
	n	%
Nº Embarazos Previos		
Ninguno	16	37,2
1	8	18,6
2	14	32,6
3	4	9,3
4	1	2,3
Nº Partos Previos		
Ninguno	24	55,8
1	8	18,6
2	9	20,9
3	1	2,3
4	1	2,3
Nº Cesáreas Previas		
Ninguno	34	79,1
1	7	16,3
2	1	2,3
3	1	2,3
Nº Abortos Previos		
Ninguno	37	86,0
1	5	11,6
2	1	2,3
Total	43	100,0

Gráfico 1. Resultante neonatal de las pacientes con hipotiroidismo subclínico en el Hospital Gineco-obstétrico Enrique C. Sotomayor, ciudad de Guayaquil-Ecuador, 2013



UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

Tabla 3. Modelo de regresión logística de factores de riesgo para complicaciones neonatales graves de las pacientes con hipotiroidismo subclínico en el Hospital Gineco-obstétrico Enrique C. Sotomayor, ciudad de Guayaquil-Ecuador, 2013

	Odds Ratio crudo (IC 95% ^a)	p ^b	Modelo 1* Odds Ratio ajustado (IC 95%)	p ^b
Grupos Etarios (años)				
<20	1,00	-	1,00	-
20-24	0,36 (0,74 - 17,81)	0,11	5,80 (0,82 - 4,77)	0,07
≥30	0,93 (1,10 - 72,99)	0,03	6,83 (0,67 - 69,35)	0,10
Procedencia				
Urbana	1,00	-	1,00	-
Marginal	0,68 (1,21 - 3,84)	0,68	3,74 (0,06 - 3,74)	0,48
Grupo Étnico				
Mestiza	1,00	-	1,00	-
Blanca	1,52 (0,24 - 9,38)	0,13	0,83 (0,10 - 6,97)	0,87
Diagnóstico de HSC*				
Primer Trimestre	1,00	-	1,00	-
Segundo Trimestre	0,12 (0,02 - 0,63)	0,01	0,10 (0,01 - 0,70)	0,02
Tercer Trimestre	0,33 (0,06 - 1,76)	0,19	0,31 (0,05 - 1,91)	0,20
Hábito Alcohólico				
No	1,00	-	1,00	-
Si	2,00 (0,34 - 11,70)	0,44	1,28 (0,15 - 10,97)	0,82
Hábito Tabáquico				
No	1,00	-	1,00	-
Si	1,57 (0,33 - 7,38)	0,566	1,69 (0,21 - 13,17)	0,61

Complicaciones graves: Distres respiratorio del recién nacido + Traslado a UCIN (Unidad de cuidados intensivos neonatales). ^a Intervalo de Confianza (95%), ^b Nivel de significancia. ^d Ajuste por: Grupos etarios, Raza, Procedencia, Trimestre de diagnóstico, hábito alcohólico, hábito tabáquico, nivel educativo y estado civil. *trimestre de embarazo al momento de la primera consulta (momento de diagnóstico del hipotiroidismo subclínico). HSC: Hipotiroidismo Subclínico.

DISCUSIÓN

Los trastornos de la tiroides son frecuentes en las mujeres en edad reproductiva²⁴. Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo de muchos tejidos, incluyendo el cerebro y el corazón^{25,26}, por lo que la disfunción tiroidea interfiere con la fisiología de la reproducción humana, reduce la probabilidad de embarazo y afecta de manera adversa el resultado de la gestación²⁷, adquiriendo una

mayor importancia en el algoritmo de la disfunción reproductiva. Dentro estas patologías que afectan a la glándula tiroides, el HSC se presenta con una frecuencia del 2-5% en las mujeres embarazadas^{28,29} y puede estar asociado con disfunción ovulatoria y resultados adversos del embarazo, tales como aumento de las tasas de muerte fetal y aborto involuntario, el HSC también puede tener efectos adversos sobre el desarrollo cognitivo del producto de la gestación²⁷.

Diferentes estudios han determinado que la tiroiditis linfocítica crónica (tiroiditis de Hashimoto ó tiroiditis atrófica) es la principal causa del HSC³⁰, apoyando la hipótesis de que existe un componente inmunológico involucrado en su aparición. La literatura describe que la enfermedad tiroidea autoinmune se observa en 8 a 15% de las gestantes^{31,32}, anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO) están presentes en el 10% de las mujeres con 14 semanas de gestación, y se asocian con mayor fracaso del embarazo, aumento de la incidencia de la disfunción tiroidea gestacional y predisposición a la tiroiditis posparto³³. La presencia de anticuerpos anti-tiroideos refleja una activación generalizada del sistema inmune, con consecuencias sobre la unidad feto-placentaria³⁴. La mayoría de los estudios han demostrado una asociación significativa entre la presencia de anticuerpos anti-tiroideos y una mayor tasa de aborto involuntario, sin embargo, los mecanismos involucrados todavía no han sido dilucidados³⁵.

En un estudio que cuenta con una muestra de más de medio millón de mujeres embarazadas, no hubo diferencias significativas en la prevalencia de hipotiroidismo en las mujeres asiático-americanas (19,3%) en comparación con las afro-americanas (6,7%) y caucásicas (16,4%)³⁶. Por su parte, en nuestro estudio, 86,0% de las mujeres con HSC pertenecían a la categoría Mestiza, mientras que el 14,0% restante pertenece a la raza Blanca. Asimismo, otro estudio llevado a cabo por Dhanwal et al.³⁷, demostró que más del 50% de las mujeres embarazadas son diagnosticadas con HSC durante el primer trimestre de embarazo. Un porcentaje similar a los resultados obtenidos en el presente estudio, en donde 55,8% de las mujeres embarazadas recibieron diagnóstico de HSC en el primer trimestre de gestación. Lo cual pone de manifiesto que la mujer embarazada tienen una alta prevalencia de disfunción tiroidea durante este periodo³⁸. Otro estudio, que evalúa a embarazadas chilenas, reporta una elevada frecuencia de patología tiroidea funcional (36,9%) en esta población durante el primer trimestre de embarazo, utilizando el rango de referencia de TSH propuesto por guías internacionales³⁹.

Casey y cols.⁴⁰, en su estudio efectuaron comparaciones entre pacientes eutiroideas y con HSC, hallando diferencias: las pacientes con HSC presentaron un riesgo tres veces mayor de abruptio placentae comparado con la población sana, casi el doble de riesgo de parto pretérmino, mayor dificultad respiratoria y admisión neonatal a cuidados intensivos⁴⁰. Estos datos son consistentes con los obtenidos en nuestro estudio, donde la resultante neonatal de las pacientes con HSC fue en primer lugar Distrés Respiratorio (48,8%), seguido de Parto Pre-término (41,9%) y finalmente Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (9,3%). Estos hallazgos han llevado a algunas sociedades internacionales a recomendar el cribado rutinario de la glándula tiroidea durante el embarazo⁴¹, la justificación para ello está ligada tanto a la prevalencia del HSC como a los beneficios del tratamiento durante el embarazo. Sin embargo, de acuerdo a los criterios establecidos por el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos

de los Estados Unidos, antes de recomendar el cribado de individuos asintomáticos, debe demostrarse la mejoría de aquellos individuos identificados mediante el cribado^{42,43}.

En nuestro estudio el diagnóstico de HSC durante el segundo trimestre resultó ser un factor protector para el desarrollo de complicaciones graves en la resultante neonatal con respecto al diagnóstico de HSC durante el primer trimestre, hecho que pone de manifiesto que el HSC detectado durante el primer trimestre puede tener mayor riesgo de complicaciones en comparación con el segundo trimestre, pudiendo plantear la siguiente hipótesis: mayor tiempo de exposición a la condición de HSC producirá un mayor riesgo de complicaciones. Por último, queda planteado la exploración entre la asociación de positividad para anticuerpos anti-tiroideos y complicaciones perinatales como continuación de este estudio, así como la evaluación de marcadores fetales de compromiso del eje tiroideo fetal en madres con HSC con o sin enfermedad tiroidea autoinmune.

Como conclusión, en nuestro estudio se evidenció una alta prevalencia de complicaciones graves en la resultante neonatal, sin embargo no se registraron muertes materno-fetales, pero la morbilidad fue elevada, por lo tanto sugerimos la realización de mayor cantidad de estudios a gran escala, tanto a nivel regional como nacional, con la finalidad de estudiar el comportamiento del HSC sobre las complicaciones neonatales, y de esta manera esclarecer la conducta a seguir ante una paciente con esta condición y así brindar un tratamiento eficaz y oportuno a fin de disminuir la elevada morbilidad y complicaciones de la resultante neonatal en nuestra localidad.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Fardella C, Poggi H, Gloger S, et al. High prevalence of subclinical thyroidal disease among individuals attended in occupational health examinations. *Rev. méd. Chile.* 2001;129(2):155-60.
2. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-499.
4. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.
5. Jaksić J, Dumić M, Filipović B, et al. Thyroid diseases in a school population with thyromegalia. *Arch Dis Child.* 1994;70:103-6.
6. Vanderpump M, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.

7. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, et al. The Incidence of Ischemic Heart Disease and Mortality in People with Subclinical Hypothyroidism: Reanalysis of the Whickham Survey Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1734-40.
8. Tseng F, Lin WY, Lin CC, et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Increased Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:730-7.
9. Surks M, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA* 2004;291:228-38.
10. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41-6.
11. Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997;157:1065-8.
12. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
13. Morreale G, Obregon MJ, Escobar F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-87.
14. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. *N Engl J Med* 1999;341:601-02.
15. Xue-Yi C, Xin-Min J, Zhi-Hong D, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994;331:1739 - 44.
16. DeLong GR, Stanbury JB, Fierro-Benitez R. Neurological signs in congenital iodine-deficiency disorder. *Dev Med Child Neurol* 1985;27:317-24.
17. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:108 -12.
18. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349 -53.
19. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AI, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149 -55.
20. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:282- 8.
21. Casey B, Dashe J, Wells CE, et al. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.
22. Subclinical hypothyroidism in pregnancy. ACOG committee Opinion No. 381. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 110:959-60.
23. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ* 2014;349:g4929.
24. Ramprasad M, Bhattacharyya SS, Bhattacharyya A. Thyroid disorders in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 2):S167-70.
25. Morreale G, Obregón MJ, Escobar F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:U25-U37.
26. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001;77:217-220.
27. Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, et al. Thyroid function and pregnancy: Before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30:774-83.
28. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41-6.
29. Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997;157:1065-8.
30. Pearce E, Farwell A, Braverman L. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
31. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; 264 (11): 1422-5.
32. Lee RH, Spencer CA, Montoro MN, et al. Effect of thyroid peroxidase antibodies on thyroid-stimulating hormone reference limits in a primarily Latina population. *Obstetric Medicine* 2009;2(4):154-6.
33. Abbassi-Ghanavati M. Thyroid autoantibodies and pregnancy outcomes. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54:499-505.
34. Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones (Athens)* 2008;7:294-302.
35. Sarkar D. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;16(Suppl 2):S350-1.
36. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:777-84.
37. Dhanwal DK, Prasad S, Agarwal AK, et al. High prevalence of subclinical hypothyroidism during first trimester of pregnancy in North India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17:281-4.
38. The impact of thyroid function in women of reproductive age: infertility, pregnancy and the postpartum period. *Orv Hetil*. 2013;154(51):2017-23.
39. Mosso L, Martínez A, Rojas MP, et al. Elevada frecuencia de enfermedad tiroidea funcional en embarazadas chilenas sin antecedentes de patología tiroidea utilizando el estándar de TSH internacional. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1401-1408.
40. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.
41. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. Consensus Statement #1. American Association of Clinical Endocrinologists; American Thyroid Association; The Endocrine Society. *Thyroid* 2005;15:24-8; response 32-3.
42. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2001;20(suppl):21-35.
43. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291:228-38.