

Revisión

Hipotiroidismo gestacional, actualización diagnóstica y terapéutica: revisión narrativa

Franklin José Espitia de la Hoz   ^{1,2,3}

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Sport Medical Center, Armenia y Pereira, Colombia

²Departamento de Sexología Clínica, Hathor, Clínica Sexológica, Armenia y Pereira, Colombia

³Departamento de Uroginecología y Cirugía Reconstructiva del Piso Pélvico, Urogolyn Care Eje Cafetero, Armenia y Pereira, Colombia

Cómo citar: Espitia De La Hoz FJ. Hipotiroidismo gestacional, actualización diagnóstica y terapéutica: revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e946. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.946>

Recibido: 06/Abril/2025

Aceptado: 11/Diciembre/2025

Publicado: 04/Marzo/2026

Resumen

Contexto: el hipotiroidismo gestacional se asocia a complicaciones del embarazo y retrasos en el desarrollo del feto.

Objetivo: describir las pautas diagnósticas y terapéuticas del hipotiroidismo gestacional.

Materiales y métodos: se realizó una exploración de la literatura científica en diversas bases de datos electrónicas (Medline, Ebsco, Embase y demás), con la ayuda de términos de búsqueda libres y estandarizados. Se valoró la adecuación de la certeza por publicación y para el sostén de la evidencia, la cual fue resumida de forma narrativa. Se incluyeron 88 artículos.


Resultados: el hipotiroidismo es el más frecuente desorden de la tiroides en el embarazo y se asocia con resultados gestacionales adversos y deterioro cerebral del feto. En la gestación, las pruebas de laboratorio de la función tiroidea (tiroxina, triyodotironina, hormona estimulante de la tiroides (*TSH*)) deben ser interpretadas con relación a la edad gestacional. La existencia de anticuerpos antitiroideos confirma el diagnóstico de afección autoinmune de la tiroides. Las gestantes con hipotiroidismo clínico se tratan con levotiroxina, con la respectiva monitorización, para sostener la *TSH* en el nivel definido del trimestre y evitar un tratamiento excesivo o insuficiente.

Conclusiones: el hipotiroidismo gestacional es una patología potencialmente peligrosa para el binomio madre-hijo, siendo fácilmente diagnosticada. En la actualidad se cuenta con una terapéutica efectiva y segura, lo cual requiere de la toma de decisiones consensuadas, con el propósito de considerar los riesgos y beneficios de la terapéutica instaurada, tanto para la gestante como para el feto.

Palabras clave: hipotiroidismo, embarazo, diagnóstico, hormonas tiroideas, tirotropina, terapéutica.

Destacados

- La hormona tiroidea es crucial para regular el metabolismo de las mujeres en la gestación.
- El hipotiroidismo primario gestacional se caracteriza por presentar niveles de TSH altos, con valores de T4 libre normales (subclínico) o bajos (manifiesto).
- Es clara la evidencia acerca de las implicaciones negativas del hipotiroidismo gestacional en el binomio materno-fetal.
- El tratamiento del hipotiroidismo gestacional consiste en el reemplazo adecuado de hormona tiroidea con levotiroxina.

 **Correspondencia:** Franklin José Espitia De La Hoz, carrera 12 #0-75, consultorio 517, Clínica del Café, Armenia, Quindío, Colombia. Correo-e: espitiafranklin71@gmail.com

Gestational hypothyroidism, diagnostic and therapeutic update: Narrative review

Abstract

Background: Gestational hypothyroidism is associated with pregnancy complications and fetal developmental delays.

Purpose: to describe the diagnostic and therapeutic guidelines for gestational hypothyroidism.

Materials and methods: A search of scientific literature was conducted in various electronic databases (Medline, EBSCO, Embase, and others) using free and standardized search terms. Adequacy of certainty was assessed for each publication and for supporting evidence, which was summarized narratively.

Results: Eighty-eight articles were included. Hypothyroidism is the most common thyroid disorder in pregnancy; it is associated with adverse gestational outcomes and fetal brain damage. During pregnancy, laboratory tests of thyroid function (thyroxine, triiodothyronine, thyroid-stimulating hormone/TSH) should be interpreted in relation to gestational age. The presence of antithyroid antibodies confirms the diagnosis of autoimmune thyroid disease. Pregnant women with clinical hypothyroidism are treated with levothyroxine, with appropriate monitoring, to maintain TSH levels at the defined level for the trimester and avoid over- or undertreatment.

Conclusions: Gestational hypothyroidism is a potentially dangerous condition for the mother-child relationship and is easily diagnosed. Effective and safe treatment is currently available, which requires consensual decision-making, with the goal of considering the risks and benefits of the treatment for both the pregnant woman and the fetus.

Keywords: Hypothyroidism, Pregnancy, Diagnosis, Thyroid hormones, Thyrotropin, Therapeutics.

Highlights

- Thyroid hormone is crucial for regulating the metabolism of pregnant women.
- Gestational hypothyroidism is characterized by high TSH levels and free T4 levels normal (subclinical) or low (overt).
- There is clear evidence of the negative implications of gestational hypothyroidism for maternal-fetal relationships.
- Treatment for gestational hypothyroidism consists of adequate replacement of thyroid hormones with levothyroxine.

Introducción

El hipotiroidismo es una enfermedad metabólica, caracterizada por el descenso de la función de la glándula tiroidea, con el consiguiente descenso en la secreción de hormonas tiroideas (1). Es una de las patologías crónicas más frecuentes en las mujeres durante la gestación (2).

A lo largo del embarazo se producen cambios fisiológicos para nutrir al feto y preparar a la madre para el parto. Algunos de estos cambios influyen en los valores bioquímicos normales, mientras que otros pueden imitar síntomas de una enfermedad (2-3). Es importante diferenciar entre los cambios fisiológicos normales y los patológicos (3).

La triyodotironina (T3) libre y la tiroxina (T4) son hormonas fisiológicamente importantes, al ser las principales determinantes de si una persona es eutiroides o no (4). Los cambios tiroideos durante el

embarazo caracterizan un incremento en la síntesis de la globulina transportadora de tiroxina (del inglés *TBG, thyroxine-binding globulin*) a nivel hepático, esto resulta en niveles elevados de T4 y T3 totales; las que disminuyen en el segundo y tercer trimestre de gestación (5).

Las concentraciones séricas de la hormona estimulante de la tiroides (*TSH, thyroid-stimulating hormone*, según sus siglas en inglés) disminuyen ligeramente en el primer trimestre del embarazo, en respuesta a los efectos tirotrópicos del aumento en los niveles de la hormona gonadotropina coriónica humana (*hCG*, según sus siglas en inglés); y los niveles de *TSH* vuelven a aumentar al final del primer trimestre (el límite superior se reduce al menos 1 $\mu\text{U}/\text{mL}$ del valor poblacional normal en comparación con el nivel de 4,0 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en la mujer no embarazada) (6).

En la gestación, son vitales las hormonas tiroideas, tanto para el adecuado desarrollo y crecimiento fetal, como para la fisiología de la materna (7). El déficit en la concentración de la T4 es eventualmente perjudicial para el progreso neurológico del feto a lo largo de todo el embarazo, especialmente antes de la mitad de la gestación, debido a que la progenitora es la fuente exclusiva de T4 en esta etapa gestacional, para el cerebro fetal en desarrollo (1, 7–8).

Otro cambio importante durante el embarazo es una relativa deficiencia de yodo, secundario al transporte activo de este desde la madre a la unidad feto-placentaria, y a la mayor excreción en la orina (5).

En la actualidad, la recomendación unánime es que el hipotiroidismo manifiesto, en mujeres embarazadas, se trate para prevenir las potenciales y catastróficas complicaciones en el binomio madre-feto, como son: aborto espontáneo, anemia, desprendimiento prematuro de placenta, diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, cesárea, muerte fetal, preeclampsia, parto prematuro y hemorragia posparto (1, 9). El importante papel de las hormonas tiroideas maternas y los efectos adversos del hipotiroidismo gestacional, cuando no se trata, se ha evidenciado con relación al cretinismo en niños nacidos de madres con hipotiroidismo severo causado por deficiencia de yodo (10). Otros investigadores han fundamentado los riesgos de resultados fetales adversos asociados con el hipotiroidismo materno no tratado, como son: aumento del riesgo de aborto, bajo peso o muerte fetal y parto prematuro (11–13).

El hipotiroidismo diagnosticado durante el embarazo se trata de acuerdo con los niveles séricos de TSH (14). La levotiroxina debe titularse a lo largo del tratamiento para ajustar los niveles de TSH, las concentraciones deben mantenerse $\leq 2,5 \mu\text{U/mL}$ en el primer trimestre y $\leq 3,0 \mu\text{U/mL}$ en el segundo y tercer trimestre (1, 6, 9).

A pesar de existir múltiples publicaciones acerca del hipotiroidismo gestacional, en Colombia hasta ahora hay pocas investigaciones dedicadas a establecer las directrices diagnósticas y terapéuticas a la luz de los últimos consensos y recomendaciones, por lo que el objetivo de esta investigación se basa en describir las más recientes pautas diagnósticas y terapéuticas del hipotiroidismo gestacional.

Materiales y métodos

Las estrategias utilizadas al escribir este artículo incluyen considerar publicaciones de investigación expuestas en revistas indexadas en plataformas reconocidas, confiables y auténticas. La pregunta de investigación es: en las mujeres embarazadas con hipotiroidismo, ¿cuál es el abordaje diagnóstico y terapéutico más recomendado a la luz de la más reciente evidencia? La pregunta se depuró mediante la consulta a tres especialistas en medicina materno-fetal del país.

En los criterios de inclusión se consideraron los siguientes tipos de estudios: ensayos clínicos aleatorizados, casos, controles, estudios de cohorte y estudios observacionales que dieran respuesta a la pregunta de investigación, publicados en los idiomas español e inglés, con disponibilidad del texto completo para su absoluta y total evaluación al integrarlos en la revisión. Se excluyeron los protocolos, estudios que no se desarrollaron en centros de nivel III y mujeres con hipotiroidismo preexistente al embarazo.

Tipo de población: investigaciones que incluyeron mujeres embarazadas adultas con hipotiroidismo gestacional, diagnosticado según las sugerencias de la Asociación Americana de Tiroides (*ATA, del inglés American Thyroid Association*) (9).

Tipo de intervención: la revisión de interés giró alrededor del diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo gestacional.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una exhaustiva búsqueda de la literatura científica a través de las siguientes bases de datos: Ebsco, Embase (Elsevier), Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley), Data-base of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (plataforma Wiley), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (plataforma Ovid), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud – BVS, interfaz iAHx), MEDES, Medline vía Pub-Med, OVID, Scopus, WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y ClinicalTrials.gov.

Los términos de búsqueda usados, a modo de texto libre y vocabulario controlado (MeSH y DeCS), fueron: “*hypothyroidism in pregnancy*”.

“maternal hypothyroidism”, “hypothyroidism during pregnancy”, “Thyroid Disease in Pregnancy” [Mesh] y “Therapeutics”. Los términos de interés asociados con la ayuda del operador booleano “OR” fueron: “thyroid hormones during pregnancy”, “thyroid disorders in pregnancy”, “maternal thyroid deficiency”, “subclinical hypothyroidism in pregnancy”, y “Neonatal anomalies in pregnancies affected by hypothyroidism”. Posteriormente, la agrupación de términos de búsqueda que definieron la población fue unida con los términos de salud de interés a través del operador booleano “AND”. La búsqueda se restringió a literatura científica publicada desde el 1 de enero de 1980 al 31 de enero del año 2025.

Los términos utilizados para indagación se ajustaron acorde a la plataforma de búsqueda de las bases de datos electrónicas consultadas. Se utilizaron filtros en relación con la disponibilidad, fecha de publicación, texto (resumen), tipo de estudio e idioma, según lo descrito anteriormente. De la misma manera, se realizó un rastreo manual en “bola de nieve” con base en el listado de referencias de cada artículo escogido por los revisores, en búsqueda de otras publicaciones que se ajustaran a los criterios de cribado planteados con anterioridad.

Tamización de referencias y selección de estudios

Anterior al comienzo del proceso, se socializaron los criterios de escogencia de la literatura científica y se esclarecieron los interrogantes respecto de la manera de escogencia. El tamizado de las referencias fue llevado a cabo por tres investigadores externos a la investigación (JFE, RST y ODB) de manera independiente, sin enterarse de los resultados de los demás. Después, se confrontaron las publicaciones seleccionadas por los revisores, las inquietudes respecto a la recopilación de los manuscritos se resolvieron mediante consenso entre los tres revisores, evaluando de nuevo título y resumen, y cuando se requirió más información, se evaluó el artículo completo para tomar la determinación de incluir o no los artículos. En caso de disconformidad, se acudió a un cuarto consultor (FEU).

Aspectos éticos. En presencia de una revisión narrativa de la literatura científica, se contempla como una investigación sin riesgo, conforme al artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993.

Resultados

La búsqueda y exploración en las diferentes bases de datos expresó una totalidad de 10 302 referencias, después de eliminar los artículos duplicados quedaron disponibles 2881 artículos. Se revisaron los resúmenes y *abstract* según títulos y se procedió a la evaluación de los textos completos de acuerdo con los criterios de inclusión, de los cuales se decidió incluir 88 de los estudios resultantes de la búsqueda, para el análisis cualitativo y cuantitativo. En la figura 1 se resumen la selección y el número total de publicaciones incluidas en la revisión final.

Fisiología de la glándula tiroides durante en el embarazo

En la gestación suceden grandes transformaciones en la glándula tiroides, tanto en la morfología como en la función de la glándula, a expensas de un incremento de la TBG y la estimulación del receptor de tirotrópica (*TSHR*, según sus siglas en inglés), respaldado por la acción tirotrópica de los altos niveles circulantes de hCG, además del aumento en la actividad de desyodación de yodotironina de la placenta y en la concentración sérica de la globulina transportadora de tiroxina, lo cual requiere de mecanismos compensatorios para alcanzar el neoequilibrio inducido por la gestación, dándose un crecimiento variable de la glándula entre el 10% y el 40%, con aumento en la síntesis de hormonas tiroideas hasta del 50%, lo que exige un aumento en la necesidad de yodo para su producción (6, 15–17). El grado de aumento del volumen tiroideo es directamente proporcional al grado de carencia de yodo ($\approx 10\%$ en zonas ricas en yodo y $\approx 20\text{--}40\%$ en áreas con deficiencia). Los niveles de TBG alcanzan su punto máximo hacia la semana 16 de gestación, permaneciendo altos hasta el final (15–17). En la figura 2 se resumen las alteraciones fisiológicas de la función hormonal tiroidea a lo largo del embarazo.

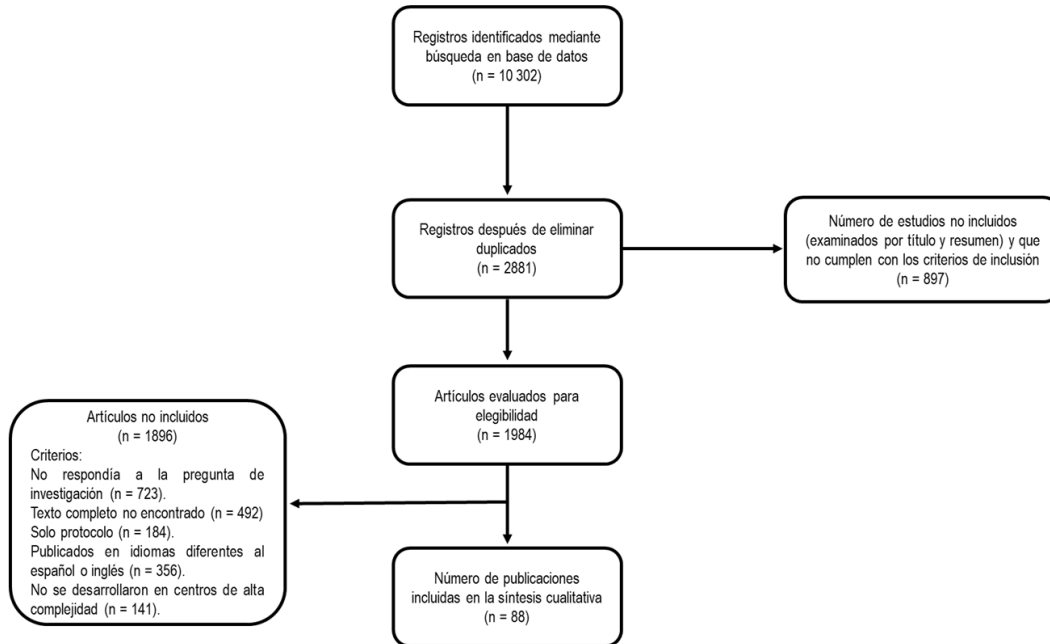


Figura 1. Flujograma PRISMA de tamización de las referencias seleccionadas

Fuente: elaboración propia.

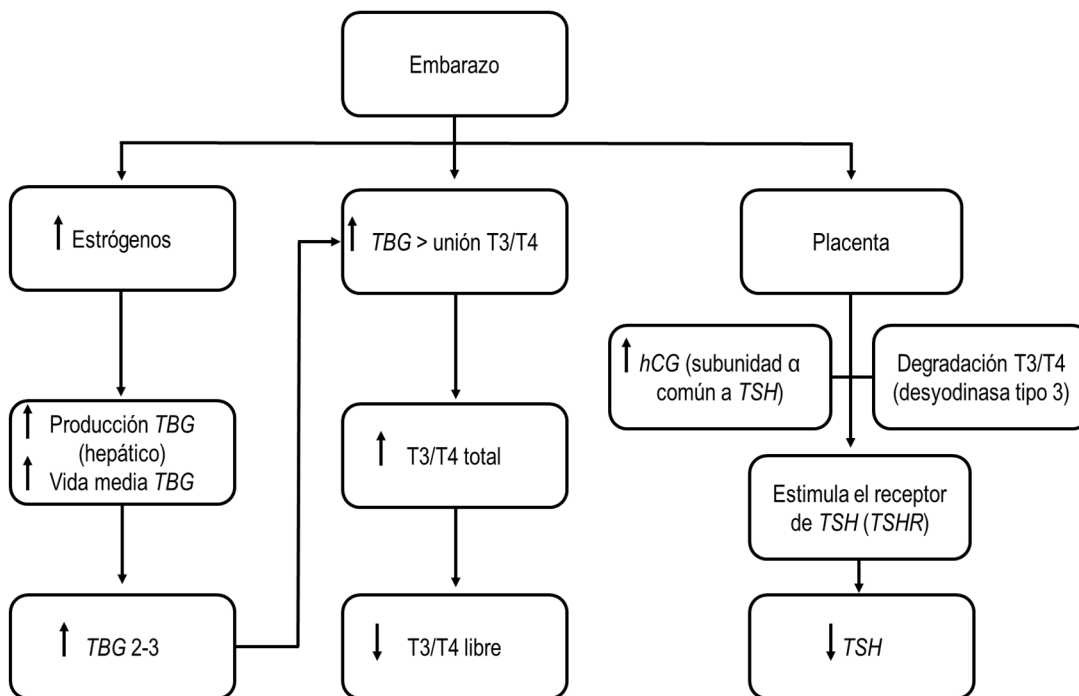


Figura 2. Alteraciones fisiológicas de las hormonas tiroideas en la gestación

Nota. hCG: hormona gonadotropina coriónica humana; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; TBG: globulina transportadora de tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: elaboración propia.

El hipotiroidismo en el embarazo es la segunda disfunción endocrina más prevalente, que le sigue a la diabetes *mellitus* (18–19). Su prevalencia varía, de manera amplia, según los diferentes criterios de diagnóstico y la población incluida, oscilando entre el 0 y el 13% para el hipotiroidismo clínico y entre el 1,5% y el 42,9% para el hipotiroidismo subclínico (1, 20–21). En el metaanálisis de Dong *et al.* (22), publicado en el año 2019, basado en las últimas recomendaciones de la ATA, se reportó una prevalencia del 0,50% para el hipotiroidismo clínico, del 3,47% para el hipotiroidismo subclínico y del 2,05% para el nivel bajo aislado de T4 libre.

Diagnóstico del hipotiroidismo gestacional

En el embarazo, la función de la glándula tiroidea presenta un aumento de la T4 en la semana 12, la cual disminuye gradualmente hacia la segunda mitad del embarazo; de tal manera que las fluctuaciones en los estudios de la función tiroidea en el transcurso de la gestación no siempre son patológicas, por lo tanto, diagnosticar y tratar la disfunción tiroidea en el curso del embarazo puede resultar en un verdadero desafío para los médicos (1, 6, 23–24).

En la fase inicial del embarazo, la *hCG* ejerce un efecto estimulante sobre la glándula tiroidea (25); lo cual resulta en que las concentraciones de la *TSH* materna disminuyen (26–27); por su parte, los valores de T3 total y T4 total aumentan desde el primer trimestre hasta el segundo trimestre, y luego este incremento casi se estabiliza, con una reducción mínima al final del embarazo (25–27).

Entre las semanas 10 y 12 de la gestación, la glándula tiroidea del feto se desarrolla y comienza su producción; sin embargo, hasta la semana 36 del embarazo, las hormonas tiroideas fetales no alcanzan los niveles de un adulto (28). Dado que las hormonas tiroideas pueden atravesar la placenta, desde el primer trimestre el feto necesita por completo de la madre para el transporte hormonal (29).

Se han descrito diferentes anticuerpos antitiroideos (T–Abs), pero hasta ahora solo tres (tiroglobulina (Tg), peroxidasa tiroidea (TPO) y el

TSHR) alcanzan relevancia clínica en el abordaje de las patologías autoinmunes de la tiroides, cuyos antígenos se localizan en la célula epitelial del folículo tiroideo (30–32).

La existencia de anticuerpos antitiroideos confirma el diagnóstico de patología autoinmune del tiroides (33). Esta es la razón por la cual se deben solicitar ante la sospecha de una enfermedad autoinmune tiroidea o ante condiciones clínicas que predisponen o precipitan una enfermedad autoinmune del tiroides, así como en el embarazo (33–34). En la tabla 1 se detallan los distintos tipos de anticuerpos antitiroideos, así como su significado y utilidad clínica.

Con relación a las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas, en la etapa gestacional, el hipotiroidismo se suele clasificar en: hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia aislada en el embarazo (41–43).

En el hipotiroidismo clínico, los niveles séricos de la *TSH* basal están invariablemente elevados (sobre del límite mayor de la normalidad), con niveles bajos de las hormonas tiroideas –tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L)–. En el hipotiroidismo subclínico hay un incremento de las concentraciones de la *TSH* con niveles normales de las hormonas tiroideas (44–45). En la hipotiroxinemia aislada en el embarazo se encuentra disminuida la tiroxina con concentraciones de *TSH* entre el rango normal (15).

Para hacer un correcto diagnóstico de hipotiroidismo gestacional, se han de instaurar las concentraciones séricas de normalidad propias para cada trimestre (6). Se ha establecido que el rango habitual de *TSH* durante el embarazo se restablece a 2,5 $\mu\text{U/mL}$ a lo largo del primer trimestre y a 3,0 $\mu\text{U/mL}$ en el curso de los dos trimestres restantes (46–49). Desde 2011, las guías de la ATA recomendaron que los valores de *TSH* debían ser de 0,1 a 2,5 mUI/L, aunque pueden ser hasta de 0,08 mUI/L (primer trimestre), de 0,2 a 3,0 mUI/L (segundo trimestre) y de 0,3 a 3,5 mUI/L (tercer trimestre) (46–47). En la tabla 2 se reseñan los rangos de referencia de las hormonas tiroideas durante el embarazo.

Tabla 1. Tipos de anticuerpos antitiroideos, significado y utilidad clínica

Peroxidasa tiroidea (TPO–Ab)	Su detección señala autoinmunidad contra el tiroides y se asocia con la tiroiditis de Hashimoto. Puede aparecer de forma transitoria en la tiroiditis subaguda y en la tiroiditis posparto, o en personas eutiroideas (denota un significativo riesgo de desarrollar patología tiroidea) (35–36).
TSHR–Ab	Su presencia diagnostica la enfermedad de Graves en el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo. Resulta de utilidad como factor pronóstico, ya que su permanencia positiva, luego del manejo médico con medicamentos antitiroideos, incrementa la probabilidad de recidiva. Es útil para prever la patología tiroidea fetal o neonatal en bebés de madres con antecedentes de enfermedad autoinmune del tiroides (37–38).
Tiroglobulina (Tg–Ab)	Es de fundamental importancia para corroborar los valores séricos de Tg en la vigilancia de pacientes con cáncer tiroideo (39–40).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Rangos de referencia de las hormonas tiroideas en la mujer

Hormonas tiroideas	No gestante	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	0,3–4,2	0,1–2,5	0,2–3,0	0,3–3,5
T4 total ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	5,0–12,0	7,5–15,0	9,0–17,5	8,0–18,0
T4 libre (pmol/L)	9–26	10–16	9–15,5	8–14,5
T3 total (ng/mL)	0,8–2,0	0,90–2,50	1,30–2,90	1,20–2,70
T3 libre (pmol/L)	2,6–5,7	3–7	3–5,5	2,5–5,5

Fuente: adaptado de (6, 50–53).

En las guías de 2014, la Asociación Europea de Tiroides recomienda valores máximos en los niveles séricos de TSH de 2,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (primer trimestre), 3,0 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (segundo trimestre) y 3,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (tercer trimestre) (48). Adicionalmente, en el diagnóstico y monitorización del hipotiroidismo gestacional se

sugiere evaluar la fracción metabólicamente activa (T4 libre), y eventualmente T4 total, dado que el incremento de la TBG arroja valores inferiores de la T4 libre (9, 49). De ahí sugieren que, en lugar de medir la T4 libre se mida la T4 total (con un rango de referencia ajustado al embarazo); por otro lado,

la determinación de la T4 libre durante el embarazo es muy variable y depende del método de análisis y la edad gestacional (6, 9, 49–50).

La ATA, en el año 2011, estableció los siguientes rangos para la TSH durante el embarazo: en el primer trimestre entre 0,1 y 2,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$, en el segundo trimestre de 0,2 a 3,0 $\mu\text{U}/\text{mL}$ y en el tercer trimestre de 0,3 a 3,0 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (50), sin embargo, luego de establecer que dichos rangos están influenciados por diferencias étnicas, raciales, ubicación geográfica e incluso nutricionales, en el año 2017 se determinó una recomendación que hasta la fecha es la más usada y es la utilización del valor de 0,4 $\mu\text{U}/\text{mL}$ como límite inferior normal y 4,0 $\mu\text{U}/\text{mL}$ como límite superior normal, siempre y cuando no se tengan valores de referencia en gestantes de dicha población, teniendo en cuenta el cálculo del rango de referencia de normalidad a gestantes que no presenten patología tiroidea, ni anticuerpos antitiroideos y con ingesta adecuada de yodo (9). En Reino Unido, el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)* en sus propias directrices garantiza la evidencia clínica más reciente, en el documento "*Management of Thyroid Disorders in Pregnancy*" (51), se alinean con las pautas presentadas por la ATA en el año 2017 (9), en el sentido de que se puede usar un margen mayor de TSH de 4,0 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en el marco de todo el embarazo.

Después de que se publicaron las directrices de la ATA de 2017, se informó que los resultados adversos del embarazo, con inclusión del aborto espontáneo y el parto prematuro, no aumentaban cuando las concentraciones de TSH eran menores a 4,0 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (9).

En presencia de un valor de TSH superior a 2,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$, se solicitan los niveles de T4 libre y de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) (9, 49), para determinar la naturaleza autoinmune del hipotiroidismo. Basados en estos resultados de laboratorio se podrían realizar directrices más claras en el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo gestacional (1, 52). En mujeres con anti-TPO, se ha observado una respuesta tiroidea alterada a la

hCG en términos de un aumento reducido de las hormonas tiroideas circulantes (53). Los anti-TPO se solicitan en toda paciente con hipotiroidismo subclínico y con patología nodular tiroidea si se sospecha el origen autoinmune, así como en mujeres con abortos frecuentes con o sin infertilidad (49, 54). En la figura 3 se resumen el abordaje diagnóstico de los trastornos tiroideos durante el embarazo.

Tratamiento del hipotiroidismo gestacional

A sabiendas de que el hipotiroidismo gestacional ejerce graves consecuencias perjudiciales sobre la madre y el feto, la tendencia es evitarlo a toda costa (52, 55–57). El hipotiroidismo gestacional subclínico, independientemente del estado de los anticuerpos antitiroideos, también debe tratarse dada su asociación con resultados adversos materno-fetales, ya que el hipotiroidismo subclínico, no tratado a lo largo del embarazo, se relaciona con un riesgo superior de aborto espontáneo, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, parto prematuro y feto pequeño para la edad gestacional (9, 58–60).

El tratamiento del hipotiroidismo gestacional incluye la administración de levotiroxina, ya que la triyodotironina no atraviesa la placenta (61–63). Las mujeres gestantes con antecedente de hipotiroidismo pregestacional necesitan aumentar la dosis de levotiroxina antes del embarazo, para garantizar el adecuado funcionamiento de la glándula tiroidea (64). A lo largo del embarazo, es importante controlar el funcionamiento de la glándula tiroidea cada 6–8 semanas en las primeras 20 semanas, para lograr como objetivo concentraciones séricas de TSH en la mitad inferior del rango de referencia específico del trimestre y, si no posible realizar el seguimiento, la TSH debe mantenerse $\leq 2,5 \mu\text{U}/\text{mL}$ en el primer trimestre y $\leq 3,0 \mu\text{U}/\text{mL}$ en el segundo y tercer trimestre (9, 64–65). En la tabla 3 se describe la dosis adecuada de la levotiroxina para el tratamiento del hipotiroidismo recién descubierto durante el embarazo.

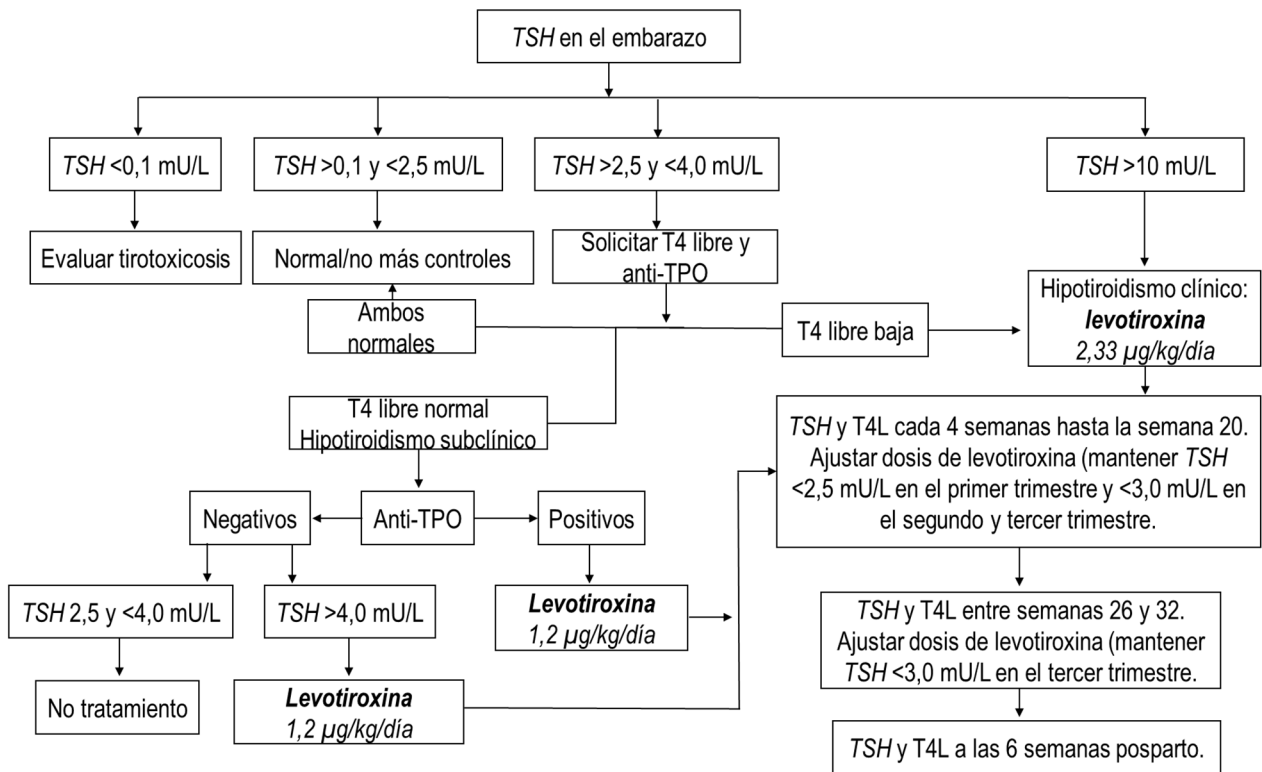


Figura 3. Abordaje diagnóstico de los trastornos tiroideos durante el embarazo

Fuente: adaptado y modificado de (9, 50-52).

Tabla 3. Dosis de levotiroxina adecuada para el tratamiento del hipotiroidismo recién descubierto durante el embarazo

Niveles de TSH	Dosis de inicio de levotiroxina
<math>< 4,0 \text{ µU/mL}</math>	1,2 µg/kg/día
4,0-10 µU/mL	1,42 µg/kg/día
>10 µU/mL	2,33 µg/kg/día

Fuente: adaptado de (66).

Al adoptarse este enfoque terapéutico, las gestantes alcanzarán de forma rápida el estado eutiroides, evitando incrementos adicionales y, probablemente, riesgos obstétricos futuros (14, 66). En las gestantes previamente hipotiroideas, se ha de incrementar la dosis de levotiroxina un 30% al confirmarse el embarazo, esto se refleja en un incremento promedio de 25 a 50 µg/día (1, 52, 64).

La levotiroxina es considerada como un "fármaco de índice terapéutico estrecho", dado que un pequeño cambio en la dosis induce un cambio mucho mayor en la respuesta biológica. Es por eso que existe una amplia variedad en las concentraciones de las formulaciones de la levotiroxina, con el propósito de garantizar una proporción más exacta del ingrediente activo con respecto de la dosis indicada, así como una mayor estabilidad (vida media útil más larga) y criterios más estrictos para establecer la bioequivalencia con otras formulaciones de levotiroxina (67-69).

Al hacer ajustes de la dosis de levotiroxina no se recomienda romper las tabletas o cambiar entre formulaciones (marcas de productos) (70). Las pacientes deben seguir tomando la misma marca siempre que sea posible (71-72).

Para asegurar una adecuada absorción de la tableta de levotiroxina, esta debe ingerirse con el estómago vacío (de 30 a 60 minutos antes de la primera comida del día) (1, 52). Su buena absorción (entre el 70% y el 80% de la dosis ingerida) y su larga vida media plasmática (aproximadamente siete días) permiten alcanzar un nivel sérico constante con una dosis diaria única (1, 52, 73). Además de las tabletas, la levotiroxina también está disponible en diferentes formulaciones, incluyendo cápsulas de gelatina blanda y formulaciones líquidas, con un mejor perfil de absorción, menor requerimiento de ayuno y de no depender del pH para su absorción; de hecho, las cápsulas de gelatina blanda se disuelven rápidamente, liberando el principio activo con celeridad, mientras que las formulaciones líquidas no requieren desintegración ni disolución gástrica (su absorción es más completa y constante, incluso en casos de secreción gástrica alterada o malabsorción) (1, 73). Una opción del pasado era tomarse la mitad de la dosis 30 minutos antes del desayuno y la otra mitad a la hora de acostarse a dormir, asegurándose de que hayan pasado al

menos tres horas después de cenar; no obstante, esto iría en contravía con la recomendación de no partir las tabletas, adicionalmente, la vida media de la levotiroxina es larga, por lo que no se justifica fraccionar la dosis del día. Otra opción es tomar la dosis completa antes de acostarse a dormir, también asegurándose de que hayan pasado al menos tres horas después de cenar. Se podría tomar junto con 500 mg de vitamina C o con jugo de frutas cítricas (1), ya que ayudan a la absorción.

Al haber dejado claro que el hipotiroidismo gestacional no tratado tiene diversas consecuencias adversas, tanto para la madre como para el feto, se aclara que es mucho mayor el riesgo de muerte fetal en mujeres embarazadas con hipotiroidismo manifiesto (pregestacional) (45, 49, 55, 65). Por eso, se anexa la figura 4, con la intención de ampliar la actuación clínica en las pacientes gestantes diagnosticadas previamente con hipotiroidismo.

Debido a que las necesidades de yodo en la dieta aumentan aproximadamente un 50% durante el embarazo, se recomienda aumentar su ingesta diaria de 150 µg/día a 220 µg/día durante el embarazo, que idealmente ha de iniciarse tres meses antes de planeada la gestación. Además, debido a que las mujeres embarazadas, y en algunos casos las mujeres en edad fértil, presentan deficiencia de yodo a pesar de que la población general se considera con niveles suficientes, se busca prevenir los problemas de salud pública relacionados con el nivel inadecuado de yodo, al introducir la sustitución obligatoria de la sal por sal yodada; por eso, el yodo se recomienda solo para las gestantes que residen en regiones con deficiencia grave de este, ya sea por la incapacidad o inviabilidad de la yodación de la sal en dichas zonas. Se ha de fomentar el control periódico de los niveles séricos de hormonas tiroideas, en especial a lo largo de la fase inicial del embarazo. Se debe permitir y garantizar el seguimiento y la regulación de las dosis de los medicamentos prescritos y el mantenimiento del funcionamiento normal de la glándula tiroides (74).

En la actualidad, la hipotiroxinemia aislada durante el embarazo se define como la presencia de un valor de tiroxina libre (T4L) inferior al percentil 2,5 con un nivel de tirotrópica (*TSH*) dentro del rango de referencia (41). Si bien algunos estudios

han demostrado que la terapia con levotiroxina, en mujeres embarazadas con hipotiroxinemia aislada, tiene un impacto positivo en el desarrollo intelectual

de la descendencia, aún no son concluyentes, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con levotiroxina para esta afección (41-42).

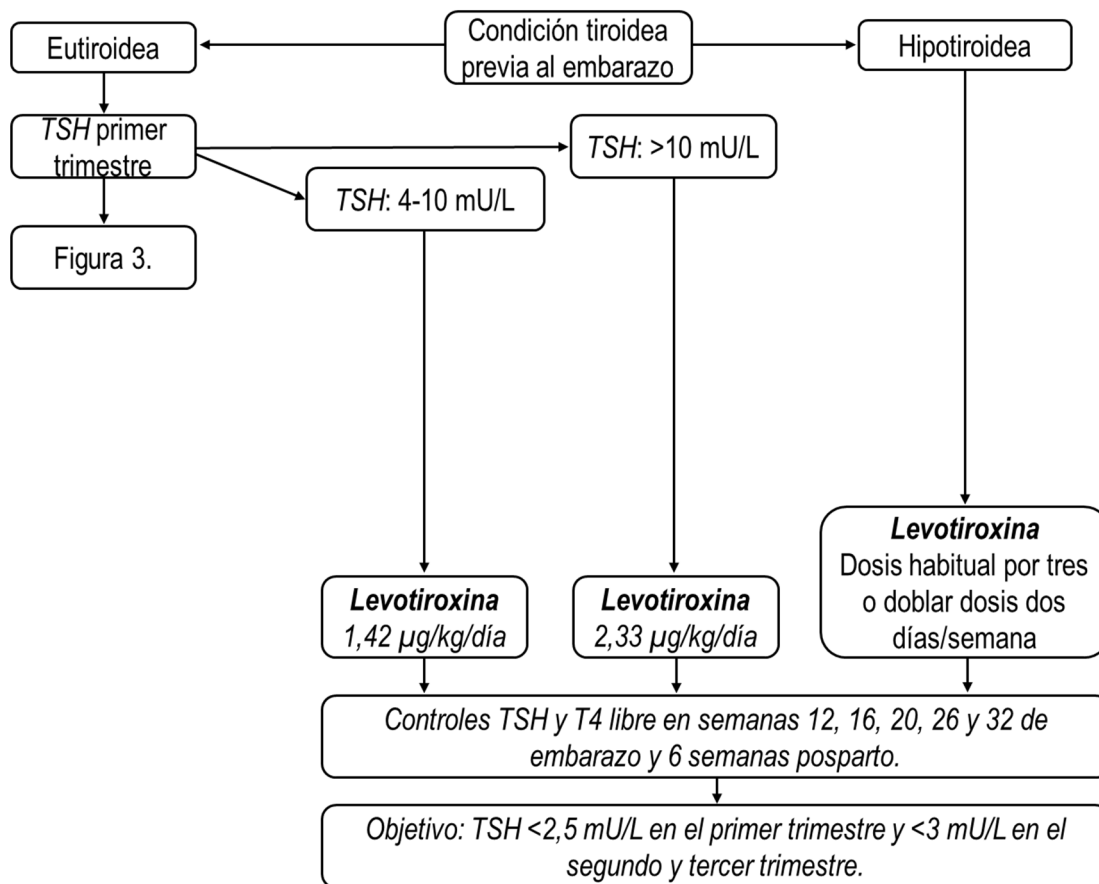


Figura 4. Actuación clínica en gestantes con diagnóstico hipotiroidismo manifiesto (pregestacional)

Fuente: adaptado de (45, 55, 65).

Según los avances de la 94ª Reunión Anual de la Asociación Americana de Tiroides (*Preview of the 94th Annual American Thyroid Association Meeting*), en las mujeres con hipotiroidismo manifiesto (pregestacional), una vez finalizada la gestación, la dosis de levotiroxina debe reducirse a la dosis previa a la concepción, con la cual se logró una *TSH* normal; mientras que aquellas mujeres con hipotiroidismo diagnosticado durante la gestación con *TSH* entre 4-10 mU/L y anticuerpos anti-TPO positivos o con *TSH* >10 mU/L, se recomienda reducir la dosis de la levotiroxina en un 30% y controlar la función tiroidea de seis a ocho semanas

después del parto. En presencia de *TSH* entre 4-10 mU/L y anticuerpos anti-TPO negativos o cuando la dosis de la levotiroxina es inferior a 50 µg/día, la recomendación es suspenderla y evaluar la *TSH* en seis u ocho semanas después del parto (figuras 3 y 4). No se referencia porque fue publicada el 7 julio de 2025, seis meses después de los criterios de búsqueda de esta revisión.

Discusión

Esta revisión narrativa hace una amplia y completa exploración de la literatura científica para

describir las pautas diagnósticas y terapéuticas del hipotiroidismo gestacional, a la luz de la más reciente y acertada evidencia científica. Al ser la enfermedad tiroidea el segundo trastorno endocrino más común durante el embarazo, se convierte el hipotiroidismo gestacional en un verdadero desafío a la hora de atender a las mujeres gestantes, dadas las significativas implicaciones materno-fetales. La etiología más común de hipotiroidismo gestacional en áreas reabastecidas de yodo la constituye la tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis Hashimoto) (75), de ahí la importancia de establecer la existencia o no de anticuerpos tiroideos (33-34). La *TSH* se debe medir al comienzo de la gestación (antes de la novena semana y, si se encuentra aumentada, se procede a evaluar la *T4L* y los anti-TPO, de esta forma se podrá definir si se trata de un hipotiroidismo franco o subclínico (9, 15, 17, 52).

Actualmente, durante el embarazo se prefiere determinar la concentración de la tiroxina total (*T4*) a la *T4* libre, tras un ajuste por un factor de 1,5 para compensar la elevación esperada de la *TBG* (9, 51-52), ya que no en todos los lugares se dispone de *T4* libre; además, a pesar de que se han utilizado diferentes pruebas para la valoración de la *T4* libre, ninguna la mide directamente, por lo que se recomienda llamarlas "pruebas de estimación de la *T4* libre" (1, 4, 6).

En cuanto al abordaje diagnóstico, la medida inicial y más confiable de la función tiroidea a lo largo de la gestación es el valor de la concentración sérica de la *TSH* (52, 76). Con relación a esto, la *ATA* en 2017 estableció los siguientes rangos de normalidad: para el primer trimestre entre 0,1 y 2,5 $\mu\text{U/mL}$, en el segundo trimestre entre 0,2 y 3,0 $\mu\text{U/mL}$ y en el tercer trimestre entre 0,3 y 3,0 $\mu\text{U/mL}$ (9), de tal manera que el límite superior normal de la *TSH* sea menor de 2,5 $\mu\text{U/mL}$ para el primer trimestre y menor de 3,0 $\mu\text{U/mL}$ para el segundo y el tercer trimestre. Cuando la población y los rangos normales específicos del trimestre no están disponibles, la *ATA* recomienda reducir el límite inferior de *TSH* en 0,4 $\mu\text{U/mL}$ y el límite superior en 0,5 $\mu\text{U/mL}$, lo cual correspondería al rango de referencia de *TSH* de 0,1 a 4,0 $\mu\text{U/mL}$ durante el primer trimestre, con un retorno gradual hacia el rango normal durante los trimestres segundo y tercero (9, 50); no obstante, guías más recientes y un consenso emergente entre organizaciones

profesionales, como el *RCOG* (51) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (*ACOG*, según sus siglas en inglés) (56), recomiendan un umbral más alto de la *TSH*, y elevar el valor superior normal a 4 $\mu\text{U/mL}$ o una unidad menor del límite superior de referencia del laboratorio local. Este panorama cambiante ha llevado a algunas guías a excluir el rango de *TSH* de 2,5 a 4 $\mu\text{U/mL}$ de los parámetros de tratamiento para el hipotiroidismo subclínico. Con relación a esto, se sigue a la espera de las guías de la *ATA* de 2025.

Se ha encontrado una fuerte conexión entre los anticuerpos tiroideos (anti-TPO-Ab) y el incremento en las concentraciones séricas de la *TSH* en gestantes, donde las mujeres con anticuerpos positivos reportaron valores por encima de 4,2 $\mu\text{U/mL}$ (77). Con respecto a este punto, la *ATA* recomienda que el hipotiroidismo subclínico se trate en gestantes con anti-TPO positivos y *TSH* mayor a 2,5 $\mu\text{U/mL}$ (9). Así, se hace la observación de que tanto la figura 3 como este resumen, se basan en las guías de la *ATA* del 2017, y a fecha posterior a la presente revisión, han surgido guías donde se excluye tratar a gestantes con rango de *TSH* de 2,5 a 4 $\mu\text{U/mL}$, e incluso con anticuerpos TPO positivos (56).

En cuanto al abordaje terapéutico, el hipotiroidismo gestacional justifica el tratamiento con levotiroxina y la monitorización regular, con el propósito de mantener el nivel sérico de la *TSH* en el rango específico del trimestre (9, 52, 78-79), sin embargo, ajustados a la reflexión de Gietka-Czernel *et al.* (58) y a la espera de los resultados de futuros ensayos, los médicos deben tener en cuenta que la levotiroxina a dosis bajas (de 25 a 50 μg diarios), lo cual probablemente no sea perjudicial y podría ser beneficiosa, pero la implementación rutinaria de la terapia en todas las mujeres embarazadas con un nivel de *TSH* superior a 2,5 $\mu\text{U/mL}$ parece prematura.

A las mujeres en edad fértil que toman levotiroxina por hipotiroidismo clínico o subclínico, se les debe recomendar el aumento empírico de la dosis (entre un 25% y un 30%) tan pronto como tengan una prueba de embarazo positiva, para saciar las mayores exigencias en el embarazo (80). Esto se logra más fácilmente duplicando la dosis dos días a la semana. Además, se deben hacer exámenes regulares de la función tiroidea, cada cuatro

semanas hasta la semana 20 y, posteriormente, una vez por trimestre (9, 81).

Recientemente se ha observado tasas más bajas de parto prematuro y mayor puntuación motora en los hijos de las mujeres con hipotiroidismo gestacional, cuando se tratan en presencia de $TSH > 4,0$ mUI/L con levotiroxina, en comparación con la observación o placebo en el primer trimestre (82). Así podrían esperarse mejores resultados obstétricos y del neurodesarrollo en la descendencia de mujeres con hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia aislada en el embarazo, si la levotiroxina se inicia lo antes posible en el primer trimestre (41, 80), resultando relevante mantener parámetros tiroideos adecuados durante el embarazo, ya que el feto depende en gran medida de la hormona tiroidea materna durante la mayor parte del embarazo (52, 83-84).

Al haber un aumento en los requisitos de yodo en el curso de la gestación, tanto por el incremento en la producción de las hormonas tiroideas, así como del aumento en el aclaramiento renal de yodo, junto a las necesidades a nivel fetal; por lo tanto, las necesidades de yodo en la dieta son superiores en el marco de la gestación (85). Las mujeres con suficiente ingesta de yodo antes y durante el embarazo pueden adaptarse fácilmente a la mayor demanda de hormonas tiroideas a lo largo del embarazo; sin embargo, en las áreas de deficiencia de yodo, donde los requerimientos no se reponen de manera óptima, con frecuencia resulta en deficiencia materna y en efectos adversos en el feto. La recomendación es ingerir 250 µg diarios, con un máximo de 500 µg de yodo durante el embarazo (86).

Dado que las condiciones maternas adversas pueden inducir una reprogramación del desarrollo que predispone a la descendencia a enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades cardiovasculares (ECV) como la hipertensión (87), se considera el cribado sistemático y universal del hipotiroidismo en todas las gestantes, para garantizar la detección y el tratamiento tempranos, ya que el tamizaje selectivo puede pasar por alto un número significativo de casos, tal como lo propone Yamamoto (88).

En las fortalezas de esta investigación se destacan el número de artículos seleccionados, al facilitar la síntesis de la mayor evidencia disponible con relación a una pregunta específica. La amplia exploración de la literatura científica, extendida mediante la metodología en "bola de nieve", se esmera en captar el mayor número de publicaciones de interés. Por otra parte, la utilización de figuras y tablas facilita la exposición de los resultados para el lector. En las debilidades, queda claro que al tratarse de una revisión narrativa se expone a un elevado riesgo de sesgos. La no inclusión de estudios colombianos es una potencial limitación, aunque con un marginal efecto sobre los resultados finales.

Conclusiones

El hipotiroidismo causa efectos adversos maternos y fetales, particularmente en el desarrollo cerebral y esquelético fetal. La detección del hipotiroidismo gestacional debe basarse en la determinación inicial de la TSH , esta se realiza al principio del primer trimestre o en el mismo momento en que se detecte el embarazo. Si el valor de la TSH es anormal, se solicita tanto la evaluación de la tiroxina libre como de los anticuerpos antitiroideos.

Existe un acuerdo generalizado entre las diferentes asociaciones científicas sobre la necesidad de instaurar tratamiento a toda gestante con hipotiroidismo clínico, ante los potenciales riesgos que podrían surgir debido a la abstención terapéutica.

La adecuada suplementación del yodo, en el transcurso del embarazo, es crítica y, de ser factible, debe iniciarse antes de que la mujer intente embarazarse.

Implicaciones éticas

Esta revisión no tiene implicaciones éticas en su metodología o resultados que el lector deba considerar, y cumple con las normas éticas exigidas internacionalmente.

Declaración de fuentes de financiación

El autor declara que esta investigación no recibió ninguna financiación y que es resultado del exclusivo esfuerzo económico hecho por el autor.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tuvo conflictos de intereses relacionados con este artículo.

Uso de inteligencia artificial (IA)

El autor declara que no usó inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este artículo.

Declaración de datos

El autor declara que no existen datos previamente publicados en acceso abierto sobre este artículo. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente al autor.

Agradecimientos

El autor agradece al doctor John Jairo Duque Ossman, endocrinólogo en la ciudad de Armenia, profesor y amigo, no solo por sus enseñanzas, sino por la abundancia de su conocimiento en la patología tiroidea, sin cuyas enseñanzas no hubiese sido posible elaborar esta revisión.

Referencias

- [1] Espitia FJ, Orozco L. Prevalencia y caracterización clínica del hipotiroidismo, en gestantes del Eje Cafetero (Colombia), 2014–2017. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2019;6(4):260–7. <https://doi.org/10.53853/encr.6.4.543>
- [2] Jølving LR, Nielsen J, Kesmodel US, Nielsen RG, Beck-Nielsen SS, Nørgård BM. Prevalence of maternal chronic diseases during pregnancy – a nationwide population based study from 1989 to 2013. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(11):1295–304. <https://doi.org/10.1111/aogs.13007>
- [3] Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89–94. <https://doi.org/10.5830/cvja-2016-021>
- [4] Laurberg P, Andersen SL, Pedersen IB, Andersen S, Carlé A. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. *Clin Endocrinol.* 2013;79(3):297–304. <https://doi.org/10.1111/cen.12232>
- [5] Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18(3):404–33. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.3.0300>
- [6] Visser WE, Peeters RP. Interpretation of thyroid function tests during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101431. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101431>
- [7] Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(supl. 3):U25–37. <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u025>
- [8] Knøsgaard L, Andersen S, Hansen AB, Vestergaard P, Andersen SL. Maternal hypothyroidism and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Endocrinol.* 2023;98(5):719–29. <https://doi.org/10.1111/cen.14853>
- [9] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, 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.* 2017;27(3):315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- [10] Andersen SL, Andersen S. Turning to thyroid disease in pregnant women. *Eur Thyroid J.* 2020;9(5):225–33. <https://doi.org/10.1159/000506228>
- [11] Linding Andersen S, Andersen S, Liew Z, Vestergaard P, Olsen J. Maternal

- thyroid function in early pregnancy and neuropsychological performance of the child at 5 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):660–70. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02171>
- [12] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341(8):549–55. <https://doi.org/10.1056/nejm199908193410801>
- [13] Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12(1):63–8. <https://doi.org/10.1089/105072502753451986>
- [14] Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, *et al.* Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid.* 2013;23(11):1479–83. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0024>
- [15] Yap YW, Onyekwelu E, Alam U. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Med.* 2023;23(2):125–8. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0018>
- [16] Iwen KA, Lehnert H. Schilddrüse und Schwangerschaft [Thyroid and pregnancy]. *Internist.* 2018;59(7):654–60. Alemán. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0435-0>
- [17] Parkes IL, Schenker JG, Shufaro Y. Thyroid disorders during pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):993–8. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.692001>
- [18] Siscart J, Perejón D, Serna MC, Oros M, Godoy P, Sole E. Prevalence, risk factors, and consequences of hypothyroidism among pregnant women in the health region of Lleida: a cohort study. *PLoS One.* 2023;18(10):e0278426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278426>
- [19] Amin A, Robinson S, Teoh TG. Endocrine problems in pregnancy. *Postgrad Med J.* 2011;87(1024):116–24. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.078048>
- [20] Ahmed IZ, Eid YM, El Orabi H, Ibrahim HR. Comparison of universal and targeted screening for thyroid dysfunction in pregnant Egyptian women. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2):285–91. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0100>
- [21] Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, *et al.* Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):203–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1748>
- [22] Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2019;29(2):278–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0475>
- [23] Vissenberg R, Goddijn M, Mol BW, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH. Schilddrüsdisfunctie bij zwangeren: klinische dilemma's [Thyroid dysfunction in pregnant women: clinical dilemmas]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(49):A5163. Holandés.
- [24] Lazarus JH. Thyroid disease in pregnancy and childhood. *Minerva Endocrinol.* 2005;30(2):71–87.
- [25] van Trotsenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101437. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101437>
- [26] Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):e2015–23. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>
- [27] Shepard TH. Onset of function in the human fetal thyroid: biochemical and radioautographic studies from organ culture. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- J Clin Endocrinol Metab. 1967;27(7):945–58. <https://doi.org/10.1210/jcem-27-7-945>
- [28] Taylor PN, Muller I, Nana M, Velasco I, Lazarus JH. Indications for treatment of subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101436. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101436>
- [29] Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of thyroid hormones on neurons and neurodevelopment. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(2):73–81. <https://doi.org/10.1159/000492129>
- [30] Tozzoli R, Bizzaro N. Harmonization in autoimmune thyroid disease diagnostics. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(10):1778–82. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0037>
- [31] Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity.* 2004;37(4):337–40. <https://doi.org/10.1080/08916930410001705394>
- [32] Ludgate M, Vassart G. The molecular genetics of three thyroid autoantigens: thyroglobulin, thyroid peroxidase and the thyrotropin receptor. *Autoimmunity.* 1990;7(2–3):201–11. <https://doi.org/10.3109/08916939008993392>
- [33] Toloza FJK, El Kawkgi OM, Spencer HJ, Mathews SE, Garcia A, Gamboa A, *et al.* Determinants for thyroid hormone replacement therapy in subclinical hypothyroidism: a multicenter electronic health records–based study. *Thyroid.* 2023;33(9):1045–54. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0062>
- [34] Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):581–5. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1231>
- [35] Bosi E, Bianchi R, Ruotolo G, Bazzigaluppi E, Belloni C, Calori G, *et al.* Diagnostic sensitivity of thyroid autoantibodies assessed in a population–based, cross–sectional study in adults. *Auto Immun Highlights.* 2010;1(2):83–6. <https://doi.org/10.1007/s13317-010-0012-6>
- [36] Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ. Anti–thyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti–microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(5):1001–3. <https://doi.org/10.1210/jcem-61-5-1001>
- [37] Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE, *et al.* Sensitive thyrotropin and thyrotropin–receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves’ disease. *Thyroid.* 2005;15(9):1047–54. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1047>
- [38] Feldt–Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta–analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves’ disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):98–102. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.1.8288723>
- [39] Gilmour J, Brownlee Y, Foster P, Geekie C, Kelly P, Robertson S, *et al.* The quantitative measurement of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase by automated microparticle based immunoassays in Hashimoto’s disease, Graves’ disease and a follow–up study on postpartum thyroid disease. *Clin Lab.* 2000;46(1–2):57–61.
- [40] Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto’s thyroiditis. *Arch Intern Med.* 1993;153(7):862–5.
- [41] López–Muñoz E, Mateos–Sánchez L, Mejía–Terrazas GE, Bedwell–Cordero SE. Hypothyroidism and isolated

- hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(6):757–63. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.09.005>
- [42] Chen L, Yang H, Ye E, Lin Z, Peng M, Lin H, *et al.* Insignificant effect of isolated hypothyroxinemia on pregnancy outcomes during the first and second trimester of pregnancy. *Front Endocrinol.* 2020;11:528146. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.528146>
- [43] Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1072–8. <https://doi.org/10.1056/nejm199410203311608>
- [44] Biondi B, Bartalena L, Chiovato L, Lenzi A, Mariotti S, Pacini F, *et al.* Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1465–74. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0511-z>
- [45] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, *et al.* Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
- [46] Maraka S, Ospina NM, O’Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, *et al.* Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(4):580–90. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>
- [47] Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, *et al.* Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7(3):127–30. <https://doi.org/10.1136/jms.7.3.127>
- [48] Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>
- [49] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, *et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988–1028. <https://doi.org/10.4158/ep12280.g>
- [50] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081–125. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
- [51] Chan S, Marsh M, Gilbert J, Boalaert K, Evans C, Dhillon-Smith R, *et al.* Management of Thyroid Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 76. *BJOG.* 2025;132(8):e130–61. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.18088>
- [52] Pearce EN. Management of hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy. *Endocr Pract.* 2022;28(7):711–8. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.05.004>
- [53] Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, *et al.* Thyroid autoimmunity impairs the thyroïdal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):69–77. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2942>
- [54] Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017;8:521. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521>
- [55] Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev*

- Endocrinol. 2022;18(3):158–71. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00604-z>
- [56] Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e261–74. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003893>
- [57] Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, *et al.* Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(2):421–7. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-2-421>
- [58] Gietka-Czernel M, Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(3):266–75. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>
- [59] Toloza FJK, Abedzadeh-Anaraki S, Maraka S. Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(5):225–31. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000491>
- [60] Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(6):415–20. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000223331.51424.9b>
- [61] Lee SY, Pearce EN. Testing, monitoring, and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):883–92. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa945>
- [62] Thangaratinam 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>
- [63] Wang X, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Zhou L, Fang F, *et al.* Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2020;114(6):1306–14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.034>
- [64] Alemu A, Terefe B, Abebe M, Biadgo B. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: a review. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(11):677–86.
- [65] Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):213–24. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.006>
- [66] Kiran Z, Khalid W, Sheikh A, Islam N. Levothyroxine dosages during pregnancy among hypothyroid women. An experience from a tertiary care center of Karachi, Pakistan, based on data from Maternal Hypothyroidism on Pregnancy Outcomes Study (MHPO-5). *BMC Res Notes.* 2022 Mar 7;15(1):92. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-05984-7>
- [67] Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(1):147–50. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1545635>
- [68] Health Canada. Guidance document: comparative bioavailability standards: formulations used for systemic effects. Ottawa: Health Canada; 2012. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-eng.pdf
- [69] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. Londres: European Medicines Agency; 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- [70] Jiao XF, Zhang M, Chen J, Wei Q, Zeng L, Liu D, *et al.* The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: an updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Front Endocrinol.* 2022;13:964084. <http://doi.org/10.3389/fendo.2022.964084>
- [71] Fliers E, Demeneix B, Bhaseen A, Brix TH. European Thyroid Association (ETA) and

- Thyroid Federation International (TFI) Joint Position Statement on the Interchangeability of Levothyroxine Products in EU Countries. *Eur Thyroid J.* 2018;7(5):238–42. <https://doi.org/10.1159/000493123>
- [72] American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the U.S. Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid.* 2004;14(7):486. <https://doi.org/10.1089/1050725041517138>
- [73] Siscart J, Orós M, Serna MC, Perejón D, Galván L, Ortega M. Adherence to treatment for hypothyroidism in pregnancy and relationship with thyrotropin control: a retrospective observational cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04483-8>
- [74] Pande A, Anjankar A. A narrative review on the effect of maternal hypothyroidism on fetal development. *Cureus.* 2023;15(2):e34824. <https://doi.org/10.7759/cureus.34824>
- [75] Yim CH. Update on the management of thyroid disease during pregnancy. *Endocrinol Metab.* 2016;31(3):386–91. <https://doi.org/10.3803/enm.2016.31.3.386>
- [76] Glinoeer D, Spencer CA. Serum *TSH* determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(9):526–9. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.91>
- [77] Yan J, Sripada S, Saravelos SH, Chen ZJ, Egner W, Li TC. Thyroid peroxidase antibody in women with unexplained recurrent miscarriage: prevalence, prognostic value, and response to empirical thyroxine therapy. *Fertil Steril.* 2012;98(2):378–82. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.025>
- [78] Sullivan SA. Hypothyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):308–19. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000432>
- [79] Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007752. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007752.pub2>
- [80] Singh P, Boelaert K. Controversies in thyroid disease management in pregnancy. *Clin Med.* 2025;25(1):100287. <https://doi.org/10.1016/j.clinme.2025.100287>
- [81] Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(10):610–22. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>
- [82] Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Sajedi F, Rahmati M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Lack of beneficiary effect of levothyroxine therapy of pregnant women with subclinical hypothyroidism in terms of neurodevelopment of their offspring. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(3):975–85. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-06954-5>
- [83] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301–16. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- [84] Puthiyachirakal MA, Hopkins M, AlNatsheh T, Das A. Overview of thyroid disorders in pregnancy. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2025;11(1):9. <https://doi.org/10.1186/s40748-025-00208-9>
- [85] Glinoeer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007;10(12A):1542–6. <https://doi.org/10.1017/s1368980007360886>
- [86] Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, *et al.* Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1630–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3704>
- [87] Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc*

- Health Care. 2011;41(6):158-76. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>
- [88] Yamamoto K. Appropriate maternal thyroid hormone levels: a crucial factor in protecting offspring's vascular health. *Hypertens Res.* 2025;48(4):1634-5. <https://doi.org/10.1038/s41440-025-02111-4>