

Enfermedad de Graves en el embarazo: un enfoque en el manejo y complicaciones asociadas.

Graves' disease during pregnancy: a management approach and associated complications.

Kristel Piedra Ugarte¹, Tatiana Yazmín Leiva Segura², Rosa Angélica Mora Garro³

1, 2 y 3 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Kristel Piedra Ugarte kristel.piedraugarte@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Graves representa la principal causa de hipertiroidismo durante el embarazo. Aunque su prevalencia es baja, resulta esencial su manejo precoz y seguimiento oportuno. El abordaje diagnóstico se realiza con las pruebas de función tiroidea, correlacionando sus rangos de referencia con los cambios fisiológicos presentes durante el embarazo, además de la identificación de anticuerpos antireceptor de TSH (TRAb) en suero materno. La base del tratamiento radica en el uso de tionamidas, teniendo consideraciones especiales en su empleo durante las distintas etapas de la gestación y el periodo de lactancia. La tiroidectomía puede estar indicada bajo circunstancias muy específicas. Por otra parte, la enfermedad de Graves puede cursar con complicaciones maternas, obstétricas, fetales y neonatales las cuales se presentan en relación con la tirotoxicosis, los fenómenos autoinmunes y los efectos de los fármacos antitiroideos. Finalmente, el seguimiento postparto también es fundamental para minimizar el riesgo de recaídas y morbilidad asociada.

Palabras clave: Enfermedad de Graves, hipertiroidismo, embarazo, tionamidas, complicaciones.

Cómo citar:

Piedra Ugarte, K. ., Leiva Segura, T. Y., & Mora Garro, R. A. Enfermedad de Graves en el embarazo: un enfoque en el manejo y complicaciones asociadas. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(1). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i1.654>

Recibido: 13/Mar/2023

Aceptado: 30/Ene/2024

Publicado: 14/Mar/2024

ABSTRACT

Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism during pregnancy. Although its prevalence is low, prompt management and timely follow-up is key. The diagnostic approach is made with thyroid function tests, reference ranges should be adjusted because of the physiological changes during pregnancy, added to this the identification of TSH receptor antibodies (TRAb) in maternal serum. Thionamide antithyroid drugs are the mainstay of treatment but during the different stages of pregnancy and the breastfeeding period there are aspects that must take into consideration before its use. The thyroidectomy may be indicated under very specific circumstances. Furthermore, Graves' disease can cause maternal, obstetric, fetal, and neonatal complications which are related to thyrotoxicosis, autoimmune phenomena and the effects of antithyroid drugs. Finally, postpartum follow-up is also essential to minimize the risk of relapse and associated morbidity.

Keywords: Graves' disease, hyperthyroidism, pregnancy, tionamides, complications.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en el embarazo (1-3). La patogénesis de esta condición es la misma que en pacientes no gestantes, resulta de la sobreestimulación de la tiroides por anticuerpos antireceptor de TSH (TRAb) (1,3-5). De manera similar a otras enfermedades autoinmunes, la enfermedad de Graves suele mejorar durante el segundo y tercer trimestre y recae en el periodo posparto (3-5). La tirotoxicosis gestacional transitoria es el principal diagnóstico diferencial durante la primera mitad del embarazo (1,3-5).

Aunque la presentación simultánea de hipertiroidismo y embarazo es poco frecuente, su abordaje precoz es fundamental para prevenir complicaciones materno-fetales (3-5). Asimismo, representa un reto para el médico ya que su diagnóstico y manejo difiere del de la no gestante (4). En vista de esto, esta revisión bibliográfica tiene como objetivo brindar una descripción de la enfermedad de Graves durante el embarazo enfocada en el manejo y sus complicaciones asociadas.

Metodología

El texto corresponde a una revisión bibliográfica de guías clínicas, ensayos clínicos y artículos de revisión publicados en reconocidas bases de datos como ClinicalKey, ScienceDirect, Pubmed y Springer Nature. Los criterios de inclusión para recopilar la información fueron: i) textos publicados entre los años 2017-2023; ii) publicaciones en idioma inglés y español; iv) literatura afín a las palabras clave: enfermedad de Graves, hipertiroidismo, embarazo, tiamidas, complicaciones. Como criterios de exclusión se establecieron: i) publicaciones previas al año 2017; ii) textos en idiomas distintos al inglés y el español; iii) textos en los que se manifestaron conflictos de interés.

Posteriormente, se revisaron los artículos y se eligió según título y realizando una revisión por resumen con el fin de descartar aquellos que no estuvieran dentro de la competencia de este trabajo. Asimismo, se revisaron fuentes incluidas dentro de los artículos seleccionados, para complementar información en caso necesario. En total se seleccionaron dieciséis artículos que cumplieron con dichos criterios y se procedió a la lectura y análisis.

Screening por disfunción tiroidea

La realización de pruebas de función tiroidea al inicio del embarazo no se recomienda de rutina, sin embargo, debe considerarse en aquellas pacientes con factores de riesgo para disfunción tiroidea: antecedentes de hipotiroidismo/hipertiroidismo o síntomas/signos actuales de disfunción tiroidea, positividad conocida de anticuerpos antitiroideos o bocio, historia de radiación de cabeza o cuello o cirugía tiroidea previa, >30 años, antecedentes de enfermedades autoinmunes, historia de abortos, parto prematuro o infertilidad, múltiples embarazos previos (≥ 2), historia familiar de enfermedad tiroidea, obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{kg/m}^2$), uso de amiodarona, uso de litio o administración reciente de contraste radiológico yodado, residir en un área de insuficiencia de yodo moderada o grave conocida (1).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo durante el embarazo pueden ser enmascaradas por cambios propios de la gestación. Las pacientes pueden manifestar signos y síntomas clásicos de hipertiroidismo como taquicardia, sudoración excesiva, palpitaciones, ansiedad, insomnio, aumento en la frecuencia de la defecación, intolerancia al calor, temblor, pérdida de peso o ganancia inadecuada (2,6). Clínicamente en la enfermedad de Graves es característico el bocio difuso y la oftalmopatía (2,3,6,7).

Por lo anterior, se debe considerar como posibilidad diagnóstica la enfermedad de Graves ante una gestante con oftalmopatía, antecedentes heredofamiliares de enfermedad tiroidea autoinmune, así como una enfermedad de Graves preexistente (5).

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial es la tirotoxicosis gestacional transitoria, la cual se produce generalmente en el primer trimestre de embarazo, por la estimulación excesiva inducida por la gonadotropina coriónica humana (hCG). En la mayoría de los casos es secundaria a condiciones que cursan con altos niveles de hCG como la enfermedad trofoblástica o embarazos múltiples, además suele asociarse con hiperémesis gravídica. Se diferencia de la enfermedad de Graves por la ausencia de bocio y oftalmopatía, la presencia de emesis favorece su diagnóstico y los anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) se encuentran ausentes (1,3-5).

Otros diagnósticos diferenciales menos frecuentes son el bocio multinodular, adenoma tóxico, tiroiditis subaguda, adenoma hipofisiario productor de TSH (1,3,5), mutaciones de la línea germinal del receptor de TSH, además de causas de origen extratiroideo como sobretratamiento con levotiroxina (1,3,6), ingesta facticia, estruma ovárico y las metástasis funcionales del cáncer de tiroides (1,3).

Abordaje diagnóstico

El abordaje diagnóstico se inicia con una adecuada historia clínica, un examen físico completo y con las pruebas de función tiroidea. Sin embargo, los niveles de hormonas tiroideas se encuentran directamente influenciados por los cambios fisiológicos propios del embarazo, por lo que sus rangos de referencia se modifican y varían en función del trimestre gestacional (1-3).

Tras la fecundación, las concentraciones circulantes de globulina fijadora de tiroxina (TBG) y de T4 total (TT4) aumentan en la séptima semana de gestación y alcanzan un máximo aproximadamente en la decimosexta semana de gestación. Estas concentraciones se mantienen elevadas hasta el parto. Asimismo, la gonadotropina coriónica humana (hCG) materna estimula directamente el receptor de TSH, aumentando la producción de hormona tiroidea y dando lugar a una reducción posterior de la concentración sérica de TSH (1).

Idealmente, los rangos de referencia para la función tiroidea en el embarazo se deben establecer localmente a nivel poblacional en mujeres embarazadas sin enfermedad tiroidea. La ATA recomienda que en caso de que no se disponga de estos, el rango de referencia inferior para TSH puede reducirse en 0,4mU/L al final del primer trimestre del embarazo, de las semanas 7 a la 12. Después del primer trimestre, la TSH se normaliza gradualmente hacia los rangos de referencia para no embarazadas (1,2) y se pueden utilizar rangos de referencia para pacientes no embarazadas (1).

Además, los límites superiores de los intervalos de referencia para la T4 total y la T3 total pueden aumentar aproximadamente un 50% después de las 16 semanas de gestación. Antes de las 16 semanas de gestación, se produce un aumento gradual de la T4 total y la T3 total en comparación con las adultas no embarazadas (1,2). Se puede hacer un cálculo para el rango de referencia superior basado en aumentar el límite de referencia superior de mujeres no embarazadas en un 5% por semana, comenzando con la semana 7. Por ejemplo, en la semana 11 de gestación (4 semanas después de la semana 7), el rango de referencia superior es un 20% (4 semanas x 5%/semana) (1).

Si se detecta hipertiroidismo bioquímico, es decir, TSH suprimida y T4 libre elevada, se procede a realizar la medición de anticuerpos contra el receptor de la TSH (TRAb) y si estos son positivos se establece el diagnóstico de enfermedad de Graves (1-3).

En el caso de pacientes ya conocidas con enfermedad de Graves que se encuentren en tratamiento con drogas antitiroideas (ATD), hayan sido tratadas con ablación con yodo radiactivo o cirugía o tengan historia

de fetos/neonatos con disfunción tiroidea se recomienda una determinación de TRAb en suero materno en las pruebas iniciales durante el embarazo (1,6).

Adicionalmente, el seguimiento de TRAb se recomienda cuando la concentración es >3 veces el límite superior normal en el embarazo temprano, repitiéndose entre las semanas 18-22, además en aquellas pacientes que persisten con ATD hasta la mitad del embarazo, se repiten entre las semanas 18-22 y si los valores se encuentran elevados (semana 18-22) o la paciente persiste con ATD en el tercer trimestre se repiten entre las 30-34 semanas (1,3,6). Estas mediciones se realizan ya que valores $>5\text{UI/L}$ o 3 veces el límite superior normal indica que la tiroides fetal puede estar fuertemente estimulada por los TRAb que atraviesan la placenta, lo que obliga a mantener una monitorización fetal cercana por el riesgo de hipertiroidismo fetal (1,3).

Abordaje terapéutico

Manejo farmacológico

Las tionamidas son los fármacos antitiroideos (ATD) base del tratamiento del hipertiroidismo gestacional por enfermedad de Graves. Tanto el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) como la Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomiendan el uso de propiltiouracilo (PTU) en lugar de metimazol (MMI) al inicio de la gestación, y ninguna de ellas especifica si se debe o no cambiar de MMI a PTU después del primer trimestre (1,2,7).

Si el diagnóstico se realiza durante el embarazo la dosis inicial de ATD depende de la severidad de los síntomas y del grado de hipertiroxinemia. En general, las dosis iniciales de ATD durante el embarazo son 100-600 mg/d de PTU (dosis promedio 200-400mg), dividido en dos o tres dosis diarias y 5-30 mg/d de MMI (dosis promedio 10-20mg), una sola dosis diaria (1-3). Si se utiliza carbimazol (CM) la dosis es de 10-40 mg/d, destacando que 10 mg de CM se metaboliza aproximadamente a 6 mg de MMI (1).

Los betabloqueantes pueden utilizarse como tratamiento sintomático. El propranolol es el agente preferido en el embarazo y se inicia con 10-40 mg dividido en tres o cuatro dosis diarias (1,2). Esta dosis debe reducirse según la evolución clínica de la paciente. En la gran mayoría de los casos, el fármaco puede suspenderse en 2 a 6 semanas. No se recomienda el uso a largo plazo por sus efectos adversos fetales (1,3,6).

Por otra parte, en las mujeres diagnosticadas con la enfermedad de Graves antes del embarazo y en tratamiento con ATD se puede considerar la suspensión del medicamento si se inició al menos 6 meses antes del embarazo, eutiroidismo con una dosis baja de MMI (5-10 mg/día) o PTU (100-200 mg/día) y TRAb inferior a tres veces el límite superior normal (ULN) (1,3,6).

Tras el cese de la medicación antitiroidea, deben realizarse pruebas de la función tiroidea materna (TSH y TT4/T4 libre) y un examen clínico cada 1-2 semanas para evaluar el estado tiroideo materno y fetal. Si la paciente permanece clínica y bioquímicamente eutiroides, los intervalos de las pruebas pueden ampliarse a 2-4 semanas durante el segundo y tercer trimestre (1).

En mujeres embarazadas con un alto riesgo de desarrollar tirotoxicosis, ya sea porque se encuentran hipertiroideas o requieren una dosis $>5\text{-}10$ mg/día de MMI o $>100\text{-}200$ mg/día de PTU para mantener un estado eutiroides, se debe continuar la medicación antitiroidea. En el caso de las pacientes que se encuentren en terapia con MMI se les debe realizar el cambio a PTU (1,3), tomando en consideración que la equivalencia de dosis es aproximadamente de 1:20 entre Metamizol y Propiltiouracilo (por ejemplo, 5 mg de MMI= 100 mg de PTU) (1,2).

Finalmente, las mujeres gestantes en tratamiento con ATD se les debe monitorizar los niveles de T4 libre/TT4 y TSH aproximadamente cada 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia y cada 4-6 semanas tras alcanzar el valor objetivo (1). La medicación antitiroidea debe administrarse a la dosis eficaz más baja y esta

se debe ajustar teniendo como objetivo mantener una T4 libre/TT4 sérica materna en el límite superior o moderadamente por encima del rango de referencia (1,2,6) ya que cuando la madre se encuentra eutiroides, el feto suele estar sobremedicado debido a que las ATD son más potentes en el feto que en la madre (1).

Por lo mencionado anteriormente, pacientes en tratamiento con ATD en la segunda mitad del embarazo que se encuentran eutiroides se les debe reducir la dosis de medicamento y también se debe considerar reducir o retirar los fármacos en caso de que los TRAb se vuelvan indetectables con la finalidad de proteger al feto contra el hipotiroidismo y el bocio (1).

Manejo no farmacológico

La tiroidectomía se indica en casos de alergias o contraindicaciones a ambos ATD, pacientes que no cumplen con el tratamiento farmacológico, en mujeres en las que no se logra alcanzar el eutiroidismo a pesar del uso de altas dosis de ATD o en pacientes con bocios grandes que causen sintomatología compresiva (1,3,6,8). El momento más seguro para la tiroidectomía es el segundo trimestre del embarazo. La preparación para la cirugía se realiza con beta-bloqueadores y un ciclo corto de solución de yoduro potásico (50-100 mg/día) (1,3,8).

Manejo postparto

Como se mencionó previamente, esta patología suele recaer en el periodo posparto (1,3-5), por lo que las mujeres con enfermedad de Graves que toman ATD en el momento del parto deben continuar con la medicación después de este y se debe controlar rutinariamente los niveles de TSH y T4 libre el primer año, comenzando a las 6 semanas después del parto (8).

Manejo durante la lactancia

Aunque tanto el PTU como el MMI se filtran en la leche materna en pequeñas concentraciones, se considera seguro utilizar la dosis más baja efectiva, con dosis máximas de 20 mg diarios de MMI y 450 mg diarios de PTU (1,6,9). Estas dosis deben dividirse en dos o tres tomas y administrarse después de que la madre haya dado lactancia (8).

Complicaciones

El manejo precoz y adecuado de la enfermedad de Graves durante el embarazo resulta esencial para prevenir complicaciones materno-fetales (3-5). Dentro de las complicaciones se destacan las siguientes:

Complicaciones maternas

La tormenta tiroidea y la insuficiencia cardiaca congestiva son complicaciones severas que pueden desarrollar las gestantes con tirotoxicosis no controlada (1-3,5). Estas complicaciones se suelen presentar en pacientes con hipertiroidismo grave no tratado o no diagnosticado asociado con algún factor precipitante (3).

Además, las gestantes pueden presentar reacciones adversas a los ATD, las cuales en su mayoría suelen ser leves y autolimitadas, pero también pueden presentar efectos graves que, aunque son menos frecuentes, pueden causar complicaciones potencialmente nocivas. Dentro de las reacciones leves la mayoría son reacciones alérgicas como erupciones cutáneas (1,10), mientras que dentro de los eventos graves se incluye la agranulocitosis y toxicidad hepatocelular (1,5,10). El PTU se asocia con un riesgo mayor de enfermedad hepática grave (1,5,10,11), sin embargo, la hepatotoxicidad grave es rara durante el embarazo, pero puede generar graves consecuencias tanto maternas como fetales (10). Debido a lo anterior, se recomienda antes de

iniciar el tratamiento con PTU, solicitar pruebas de función hepática basales (12). También se ha reportado la pancreatitis aguda como un efecto secundario adverso mayor, poco frecuente, del tratamiento con MMI (12).

Complicaciones obstétricas

Varios estudios han demostrado que las complicaciones obstétricas están directamente relacionadas con el control del hipertiroidismo materno (1,3), la duración del estado eutiroideo durante el embarazo (1) y un pobre control del hipertiroidismo, lo cual se asocia con mayor riesgo de abortos espontáneos, trastornos hipertensivos del embarazo, parto prematuro (3,5,6,9), desprendimiento de placenta y ruptura prematura de membranas (6).

Complicaciones fetales y neonatales

La relación causal entre el hipertiroidismo materno y el riesgo de malformaciones congénitas sigue siendo controversial (12,13). No está claro si las anomalías congénitas se asocian al hipertiroidismo materno per se, a los medicamentos antitiroideos o a la combinación de ambos factores (12).

Respecto al potencial riesgo teratogénico de los ATD durante el embarazo temprano se ha asociado al MMI con una embriopatía que incluye aplasia cutis, atresia de coanas o esofágica, defectos de la pared abdominal, incluido el onfalocele, defectos oculares, del sistema urinario y del tabique ventricular (1,10-13). Por otra parte, el PTU se consideraba seguro durante la gestación, pero en investigaciones recientes se ha asociado con anomalías que probablemente no había sido identificadas en estudios previos por ser defectos menos graves que pueden no detectarse clínicamente al nacer y son diagnosticados a una edad posterior (1,12,13); dentro de estas se incluyen malformaciones faciales, del sistema urinario (1,10-13) y del sistema musculoesquelético (10-13), estos defectos parecen ser menos graves que los defectos asociados con MMI (3,5,11).

Un estudio de cohortes a nivel nacional en Corea, analizó el riesgo de malformaciones congénitas en niños hasta el primer año de vida, que estuvieron expuestos a ATD en el primer trimestre de gestación. La prevalencia de malformaciones fue del 7,2 % vs 5,9 % en los hijos de mujeres que no recibieron ATD durante el embarazo. En comparación con los embarazos sin prescripción de ATD, los aumentos absolutos en la prevalencia de malformaciones congénitas por cada 1000 nacidos vivos fueron: 8,81 casos para PTU solo, 16,53 casos para MMI solo y 16,53 casos para PTU/MMI. Este es también el único estudio que informa un efecto de la dosis de MMI, ya que indica que el riesgo de malformaciones congénitas es mayor en las madres que reciben una dosis acumulada de MMI >495 mg en comparación con dosis más bajas en el primer trimestre del embarazo (14).

En referencia a los TRAb maternos estos pueden atravesar la placenta, teniendo el potencial de causar hipertiroidismo fetal y neonatal, entre más altas sean las concentraciones de los TRAb en la segunda mitad del embarazo mayor es el riesgo de desarrollar hipertiroidismo (1,3). Por otra parte, las ATD también atraviesan la placenta y pueden ocasionar hipotiroidismo fetal y neonatal debido a que estos tienen una mayor sensibilidad a la acción de los ATD (1), por lo que se debe mantener la T4 materna en el límite superior o moderadamente por encima del rango de referencia para evitar la sobre medicación fetal (1,2,6). Asimismo, el control deficiente del hipertiroidismo materno durante el embarazo puede inducir hipotiroidismo central transitorio (1).

Otras complicaciones asociadas con el mal control de la tirotoxicosis son la restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal, prematuridad y bajo peso al nacer (1-3,11).

Complicaciones en edades posteriores

Dado que las hormonas tiroideas son muy importantes en el desarrollo fetal y están particularmente involucradas en el desarrollo temprano del cerebro, se ha propuesto una hipótesis de programación fetal por enfermedad tiroidea materna. Se ha observado un mayor riesgo de trastornos del espectro autista (TEA) y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) en niños nacidos de madres diagnosticadas con disfunción tiroidea.

Sin embargo, se requiere más evidencia en humanos para evaluar los resultados del desarrollo neurológico infantil después de la exposición en el útero a anomalías en la función tiroidea de la madre (15,16).

Como se mencionó, el hipertiroidismo en el embarazo se asocia a un mayor riesgo de complicaciones, por lo que toda mujer embarazada diagnosticada con enfermedad de Graves debe ser referida a un centro de tercer nivel de atención para un abordaje multidisciplinario (12).

CONCLUSIÓN

La identificación de hipertiroidismo durante el embarazo no es un fenómeno excepcional y debe elevar la sospecha sobre la enfermedad de Graves como causa potencial. La variabilidad en la función tiroidea a raíz de cambios fisiológicos propios del embarazo hace del abordaje de la enfermedad de Graves un reto tanto diagnóstico como terapéutico.

El manejo inadecuado de la enfermedad de Graves puede afectar el curso del embarazo, con eventual repercusión a nivel materno, fetal, neonatal, puerperal y en edades posteriores del niño (a); en las dimensiones física y neurobiológica. Estas complicaciones parecen derivar de la tirotoxicosis per se, los fenómenos autoinmunes y los posibles efectos de los fármacos antitiroideos utilizados como parte del manejo. Es por esto, que antes de iniciar un manejo específico, es primordial realizar una consejería apropiada en el que se le explique a la gestante tanto las posibles complicaciones de no tratar la enfermedad, como los efectos adversos que los medicamentos pueden generar.

Para minimizar estos riesgos, el abordaje de la enfermedad de Graves debe iniciarse tan pronto como se diagnostique. Se debe dar seguimiento cercano al estado clínico de la madre y el feto, monitorizando regularmente la función tiroidea materna. Deben emplearse oportunamente los ATD, procurando utilizar la dosis mínima eficaz que garantice el estado eutiroideo materno. El seguimiento debe mantenerse durante el periodo postparto y continuarse posteriormente el tiempo necesario, según cada caso particular.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389.
2. American College of Obstetricians and Gynecologist. Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):261-274.
3. Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019;16: 100190.
4. Franco-Herrera D, Córdoba D, González D et al. Hipertiroidismo en el embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2018; 64(4): 569-579

5. Delitala A, Capobianco G, Cherchi P, Dessole S, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;299(2):327-338. DOI: 10.1007/s00404-018-5018-8
6. Nguyen C, Mestman. Graves' hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(5):232-240.
7. Pearce E. A Comparison of ATA and Updated ACOG Guidelines for Thyroid Disease in Pregnancy. *Clin Thyroidol.* 2020;32(7):317-320.
8. Nguyen C, Sasso E, Barton L, Mestman J. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018; 4(1):1-9.
9. Dumitrascu M, Nenciu A, Florica S, Nenciu C, Petca A, Petca R, Com nici A. Hyperthyroidism management during pregnancy and lactation (Review). *Exp Ther Med* 2021;22(3):960
10. Francis T, Francis N, Lazarus J, Okosieme O. Safety of antithyroid drugs in pregnancy: update and therapy implications. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2020; 19(5):565-576
11. Lee S, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(3): 883-892.
12. Tonacchera M, Chiovato L, Bartalena L, Cavaliere AF, Vitti P. Treatment of Graves' hyperthyroidism with thionamides: a position paper on indications and safety in pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43: 257-265.
13. Andersen, S. L., Andersen, S. Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Research.* 2020; 13(1).
14. Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean study. *Ann Intern Med.* 2018; 168(6):405-413
15. Andersen SL. Frequency and outcomes of maternal thyroid function abnormalities in early pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2019; 79 (1-2): 99-107
16. Andersen S. L, Andersen S, Vestergaard P, Olsen J. Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: a Danish nationwide case-cohort study. *Thyroid.* 2018; 28 (4):537-546.