

# Hipertiroidismo y embarazo

*Dr. Herman Montvelisky K.\**

*Dr. Hernán Collado Martínez\**

*Dr. David Montvelisky K.\*\**

## INTRODUCCION

Las alteraciones metabólicas severas del hipertiroidismo se asocian frecuentemente a trastornos menstruales, ciclos anovulatorios e infertilidad. A pesar de que la edad más frecuente del hipertiroidismo es en la época fértil de la mujer, su asociación con el embarazo es poco habitual, oscilando según las distintas estadísticas entre .5 a .6% (4,29). La gestación ocurre frecuentemente después de que la disfunción ha sido corregida.

El propósito de esta revisión es resumir los principales conocimientos en Embriología y Fisiología del tiroides materno, fetal y neonatal; a la vez que se presentan los conceptos actuales en el diagnóstico, pruebas de laboratorio y tratamiento del hipertiroidismo asociado a embarazo.

## EMBRIOLOGIA

La primera glándula endócrina en aparecer durante el desarrollo es el tiroides. La evaginación del piso de la faringe se puede ver cerca de las dos y media semanas después de la concepción. Esta elongación en forma de ducto desciende a través del mesodermo y se coloca enfrente de la porción faríngea del tracto gastrointestinal. Aún estando adherida a la faringe, por el conducto tirogloso, la evaginación se convierte en bilobu-

lada (izquierda y derecha) unida por un istmo.

El conducto tirogloso que es la conexión con la faringe posteriormente se atrofia y desaparece.

En la séptima semana la glándula se encuentra en su posición definitiva.

Las células endodérmicas se multiplican rápidamente. Las masas celulares son separadas por el crecimiento del mesénquima, portador de los vasos sanguíneos. Este mesénquima formará la cápsula y el estroma de la glándula. Las células epiteliales limitan los folículos, que se comenzaron a formar en la octava semana.

La formación defectuosa puede resultar en una ausencia parcial o completa del tiroides y la alteración en el desarrollo bioquímico ocasionará una producción alterada de las hormonas tiroideas (21,27, 34,40).

Aproximadamente después de la décima semana, la glándula se encuentra en la situación de la vida adulta y en condiciones de acumular yodo; la organificación del mismo se inicia poco tiempo después (40).

## FISIOLOGIA

El tiroides del adulto concentra el yodo por un mecanismo de transporte activo que se ha relacionado con el sistema sodio-potasio-ATP; este mecanismo es estimulado por TSH. En el feto, el yodo proviene

\*Sección de Ginecología y Obstetricia, Cátedra de Ginecología, Hospital San Juan de Dios.  
\*\*Hospital Nacional de Niños.

de la madre a través de la placenta y de esta manera ingresa a la circulación fetal.

El tiroides del feto alcanza su capacidad de captar yodo y sintetizar hormonas entre la decimotercera y la decimoquinta semanas de gestación; esta captación la hace a través de un gradiente, durante la vida in utero y neonatal. La organificación del yodo, o sea la formación de la monoyodotironina se inicia en este momento; la capacidad de unir estas tironinas para formar triyodotironina y tiroxina, se presenta poco tiempo después (21,34).

El desarrollo anatómico inicial del tiroides parece ser independiente del control hipofisario fetal, pero la concentración del yodo y la liberación de las hormonas dependen del control de la hipófisis fetal, a través de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y todo el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides parece comenzar a funcionar en forma unitaria después de la décimoctava semana de vida intrauterina (39). El TSH materno no atraviesa la barrera placentaria (21). Desde este momento y hasta el final del embarazo los niveles de TSH fetal permanecen moderadamente elevados (Figura # 1), (13).

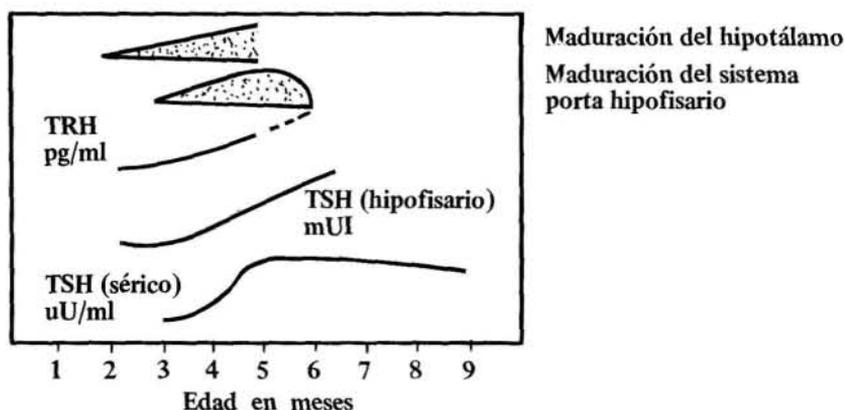
Las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas: globulina fijadora de tiroxina (TBG), prealbúmina fijadora de tiroxina

(TBPA) y albúmina (ALB) son sintetizadas por el feto a partir de la semana decimoquinta y se elevan a un nivel que al momento del parto es ligeramente menor que los valores maternos (11).

Una gran cantidad de la tiroxina circulante está fijada a las proteínas transportadoras. Asociado a la elevación de estas proteínas durante el desarrollo hay un aumento de la tiroxina sérica ( $T_4$ ) y de la triyodotironina ( $T_3$ ) sin embargo la  $T_3$  está en valores menores que el adulto hipotiroideo, en cambio  $T_4$  está en valores semejantes o ligeramente elevados con respecto a los maternos. Por lo que en el feto la relación de  $T_4/T_3$  y  $FTI/FT_3$  (índice de tiroxina libre/triyodotironina libre) circulantes es más alto que en la madre normal (12). Sin embargo a pesar de las concentraciones bajas de  $T_3$  en sangre fetal, el recién nacido normal no es hipotiroideo. Durante el embarazo las concentraciones de  $FT_4$  en el suero materno y fetal se mantiene dentro de límites normales, lo que puede explicar el estado eutiroideo del neonato normal (Figura # 2), (34).

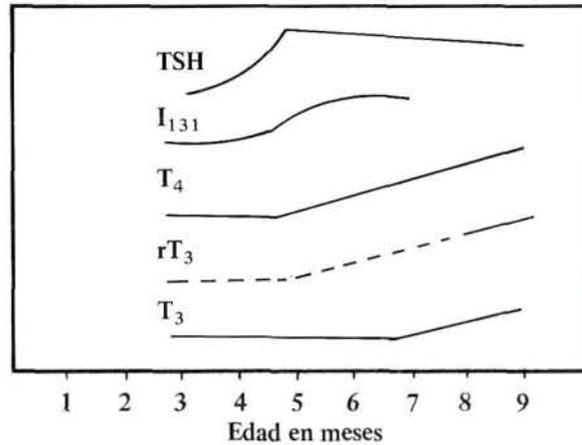
En el momento del parto la concentración media de  $FT_3$  en el suero del cordón es menos de la mitad de los niveles maternos, al contrario de lo que ocurre con la  $FT_4$  en que son semejantes. Esto puede indicar una

Figura # 1  
MADURACION DE LA FUNCION HIPOTALAMO HIPOFISARIA



Tomado del Progress in Clinical and Biological Research. Vol. 10:223, 1976.

Figura # 2  
MADURACION DE LA FUNCION TIROIDEA EN EL FETO HUMANO



barrera placentaria para  $T_3$  de madre a feto. A nivel fetal esta baja de  $T_3$  se ha tratado de explicar por:

- Falta de conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ .
- Falta de secreción del tiroides.
- Síntesis preferencial de  $T_4$  por el tiroides fetal, in utero.

Pero estas teorías no han podido ser corroboradas por la evidencia demostrada del aumento rápido de  $T_3$  y  $T_4$  en los primeros 90 minutos de vida extrauterina, originados por el pico de TSH que ocurre aproximadamente 30 minutos después del parto (1). Esta elevación de TSH que en los niños de término dura sólo unas horas, en los niños pretérmino se mantiene hasta por 10 días (28,35). Esta hiperactividad tiroidea del nacimiento, revela una importante reserva de TSH en el período perinatal y las grandes necesidades metabólicas del feto en el primer día de vida (Tabla # 1).

Estudios realizados en las hormonas tiroideas fetales, han mostrado niveles elevados de  $T_3$  "reserva" ( $rT_3$ ) en suero y líquido amniótico, tanto en fetos humanos como en carneros (7). La  $T_3$  "reserva" ó  $3'3'5'$  triyodotironina se diferencia de la  $T_3$  en que tiene 2 moléculas de yodo en el anillo beta, en comparación de la  $T_3$  que los tiene en el anillo alfa. Se desconoce la razón

de ser de esta alteración, ya que la  $rT_3$  tiene poca actividad calorigénica. Las investigaciones han mostrado que menos del 5% de la  $rT_3$  circulante es de origen tiroideo y que al 95% ó más se origina de la monodeionización de  $T_4$  a  $rT_3$ .

Estos niveles altos se mantienen durante los primeros cuatro días del nacimiento y luego se normalizan, lo que se ha tratado de explicar a través de la madurez hepática que ocurre en estos primeros días, ya que sabemos que el hígado es muy importante en el metabolismo de  $T_4$  (Tabla # 1).

En los niños pretérmino las concentraciones séricas de  $T_4$  se mantienen constantes, con disminución lenta de  $rT_3$  y aumento lento de  $T_3$ , que se ha tratado de explicar por alteraciones en la conversión periférica de  $T_4$  (24).

Recientemente se ha buscado establecer una relación entre los niveles de hormonas tiroideas fetales, en niños de término y de pretérmino que presentan el síndrome de stress respiratorio (6,8). Se ha encontrado que los que presentan stress respiratorio tienen niveles significativamente más bajos de tiroxina y triyodotironina que los que no lo presentan. La severidad del stress va en relación inversa a los niveles hormonales.

Durante el embarazo ocurren cambios en el tiroides y en su función que pueden ser

interpretados erróneamente como patología tiroidea. La glándula aumenta a la palpación por hiperplasia del epitelio folicular, aumento en el tamaño y número de los folículos y aumento de la vascularidad (16). Durante el embarazo la madre puede presentar piel caliente, eritema palmar, vasodilatación periférica, intolerancia al calor, ansiedad, nerviosismo y taquicardia; todos estos signos en forma "fisiológica".

### DIAGNOSTICO

Cuando el embarazo y la tirototoxicosis se asocian, es poco probable que el primero llegue a término, ya que con el hipertiroidismo se afecta principalmente el feto, pudiendo ocasionar aborto, óbito o parto prematuro (26,37,41). Cuando el hipertiroidismo no es corregido, la mortalidad fetal y perinatal puede llegar al 75% y la madre presentar la temida crisis tiroidea (26, 29).

Por lo mencionado anteriormente, el diagnóstico de hipertiroidismo en el embarazo, tiene una gran importancia, sin embargo, en ocasiones es difícil, porque se puede confundir con los síntomas propios de la gestación; los datos que a continuación se

enumeran pueden ser de utilidad, aunados al laboratorio, que en este padecimiento juega un papel muy importante.

Datos sugestivos de hipertiroidismo:

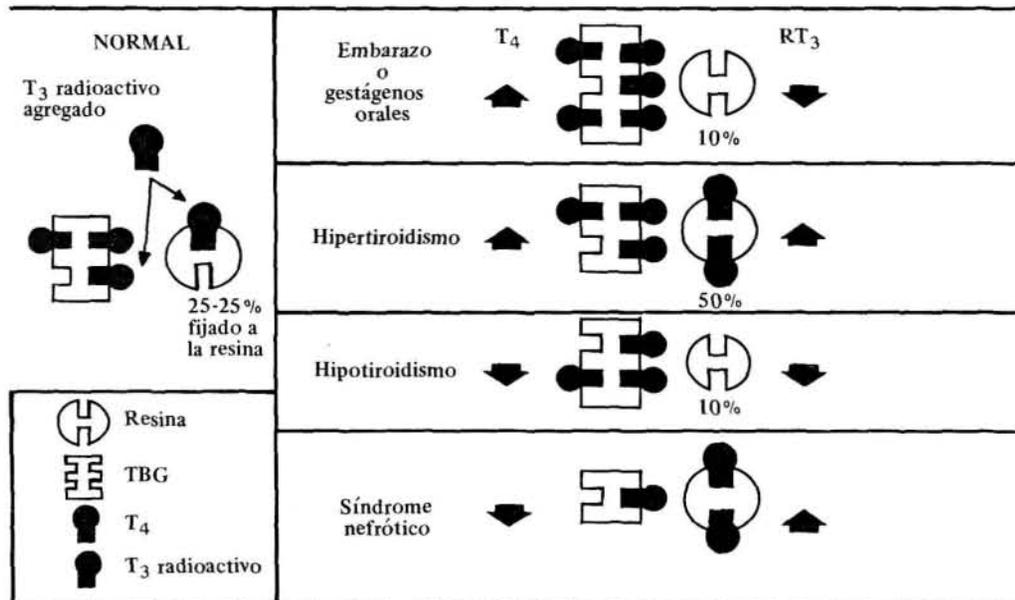
- Bocio difuso, grande, que puede o no acompañarse de thrill.
- Mayor apetito, acompañado de pérdida ponderal.
- Signos de hipermetabolismo exagerado, como hiperhidrosis, piel caliente, taquicardia, temblor de extremidades.
- Inestabilidad emocional.
- Diarrea y vómitos persistentes (que pueden confundirse con hiperemesis gravídica).
- Signos infiltrativos oculares.
- Mixedema pretibial.

### PRUEBAS DE LABORATORIO

Las principales pruebas que en la actualidad tienen aplicación clínica y sus variaciones en la paciente embarazada, no embarazada y con disfunción tiroidea, se aprecian en la figura # 3 y el cuadro # 1.

La experiencia ha mostrado que por los cambios naturales del embarazo (aumento de TBG y la alteración de las basales de  $T_4$  y  $T_3$ ), las determinaciones que en la actua-

Figura # 3



Tomado de American Family Physician 16: 159, 1977.

**Tabla # 1**  
**VALORES APROXIMADOS DE LAS PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA**  
**EN EL PERIODO NEONATAL**

Prueba	Sangre del cordón	2-5 días	2 semanas- 2 meses
T <sub>4</sub> (ug/dl)	12 (6-17)	15 (9-20)	11 (7-15)
TSH (uU/ml)	10 (U-20)	6 (U-20)	4 (U-10)
rT <sub>3</sub> (ng/dl)	150 (50-250)	160 (60-260)	50 (15-85)
T <sub>3</sub>	50 (10-90)	130 (50-210)	160 (160-240)

U: no detectable.

Tomado de Progress in Clinical and Biological Research. 10:228, 1976.

lidad tienen más valor para el diagnóstico de disfunción tiroidea, durante el embarazo, son: el índice de tiroxina libre (FTI) y la captación por resina de T<sub>3</sub> (RT<sub>3</sub>U).

#### TRATAMIENTO

Hay varias conductas para el manejo del hipertiroidismo y embarazo:

##### 1. Tiroidectomía subtotal

Se practica generalmente en el segundo trimestre del embarazo, previa preparación con drogas antitiroideas (38). Sin embargo esta conducta se ha dejado sólo para los siguientes casos:

- a. cuando la tirotoxicosis no puede ser manejada con drogas antitiroideas.
- b. poca cooperación de la paciente.
- c. alergia a los medicamentos.
- d. nódulo único hiperfuncionante.

Se ha sugerido que la cirugía brinda su máximo beneficio si se practica entre la decimocuarta y la vigésima semanas de gestación (25).

##### 2. Drogas antitiroideas (DAT) asociadas a hormonas tiroideas suplementarias (36)

Esta terapia se ha usado con la idea de prevenir el bocio fetal que se puede presentar si se usan las drogas antitiroideas solas. Sin embargo los resultados han sido muy contradictorios (18,20,26), lo que ha originado en la actualidad dos escuelas, en cuanto a si usar o no este método (20,36).

##### 3. Drogas antitiroideas (DAT) solas (3,25, 26,31)

Su principal inconveniente es la posibilidad de que puedan originar bocio ó hipotiroidismo fetales, lo que afortunadamente se ha presentado en muy pocos casos.

##### 4. Propanolol

Se emplea acompañado a las tiamidas (DAT). Su acción principal es por bloqueo simpático. Se ha dejado casi exclusivamente para la crisis tiroidea (5) y como complemento durante corto tiempo en el manejo médico de la tirotoxicosis. Sus principales inconvenientes son a nivel del feto y del neonato, en donde pueden producir distintas alteraciones (17,19).

##### 5. Yodo radioactivo y yoduros

Están completamente contraindicados en el embarazo, porque son captados en gran cantidad por el tiroides fetal (25). Ambos cruzan libremente la barrera placentaria interfiriendo con la regulación tiroidea fetal. En la actualidad los yoduros sólo se utilizan en la preparación de la paciente, no embarazada, para cirugía (36).

#### COMENTARIO

El manejo de la paciente hipertiroides con embarazo asociado, presenta varias opciones, ya analizadas; sin embargo el empleo de las drogas antitiroideas (Metimazol o Propiltiuracilo) ha sido el más estudiado y con mejores resultados. El asociar estos medicamentos con terapia hormonal tiroidea simultánea, buscando prevenir el bocio fetal, no ha dado los resultados esperados y su uso es cuestionable, ante la evidencia de que las hormonas

tiroideas exógenas, no atraviesan la barrera placentaria (20,26).

Las tionamidas (drogas antitiroideas) actúan previniendo la incorporación de yodo y por consiguiente bloquean la síntesis de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>. El bocio fetal que estas drogas pueden causar se explica por la inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas intra útero, con la consiguiente elevación de TSH y ésta conlleva la formación del bocio (3). La causa por la que el bocio sólo ocurre en algunos casos y no en todos, se ignora (3,31).

El bocio neonatal de los hijos de madres tratadas con antitiroideos, no es lo suficientemente grande para causar obstrucción de las vías aéreas; el seguimiento de estos pacientes ha mostrado su regresión en los primeros tres meses de vida y el desarrollo ulterior normal del niño (3).

Las dosis de estos medicamentos se deben ajustar a las necesidades individuales de cada paciente, tratando de administrar la cantidad mínima útil; tomando en cuenta que el hipertiroidismo, por causas no bien conocidas mejora relativamente conforme el embarazo avanza (26). Sin embargo se recomienda tener a la paciente, en términos generales,

ligeramente hipertiroides, pensando en función del desarrollo fetal (26).

Para el diagnóstico de la paciente hipertiroides embarazada, además de los datos clínicos ya descritos, se recomienda usar en el laboratorio las determinaciones del índice de tiroxina libre y regular las dosis de Metimazol con los niveles plasmáticos de T<sub>4</sub> y la evolución clínica.

Es muy importante mantener a la paciente con terapia supresiva en el momento del parto, previniendo el que pueda desencadenarse una tormenta tiroidea durante el mismo (5).

Debido a que las drogas antitiroideas pasan a través de la leche materna, es importante en estas pacientes inhibir la lactancia (39).

Los conceptos actuales de la tirotoxicosis sugieren que con la lesión que se produce en el tiroides, se libera a la circulación una proteína con poder antigénico. Este antígeno estimula en el tejido linfóide periférico la síntesis de un compuesto, aparentemente un anticuerpo, con capacidad de estimular al tiroides en forma más prolongada que la

Cuadro # 1

HIPERTIROIDISMO EN EMBARAZO: VALORES DE LABORATORIO

	T <sub>4</sub> total	T <sub>4</sub> libre	T <sub>3</sub> total	T <sub>3</sub> libre	Captac. T <sub>3</sub> por resina	Índice de tiroxina libre
Normal No embarazo	5-13ug/100ml	2.70ug/100ml	70-150ug/100ml	1.5 ug/100ml	.8-1.15	4.5-12
Normal Embarazo	↑	↔	↑	↔	↓	4.5-12
Embarazo Hipertiroidismo	↑↑ a ↑↑↑	↑↑ a ↑↑↑	↑↑ a ↑↑↑	No cuantificado	Nl. a ↑↑	↑↑↑
Embarazo Hipotiroidismo	↔ a ↓	↓	↓	No cuantificado	↓ a ↓↓	Bajo

Tomado del Obstetrical and Gynecological Survey. 30:529,1975.

tiotropina, de ahí que se llame estimulante tiroideo de larga acción (LATS).

El LATS se produce en un porcentaje variables de pacientes con enfermedad de Graves, más frecuentemente en aquellos que presentan mixedema pretibial y patología infiltrativa oftálmica (23,26,34).

El LATS es una gamaglobulina G, que atraviesa la placenta y estimula en forma importante la producción fetal de hormonas tiroideas. Esto causa hipertiroidismo en el neonato, en el cual es una enfermedad autolimitada y cede con la degradación de la gamaglobulina sérica, que tiene una vida media de 7 a 15 días (30,34); en algunos casos puede durar hasta 7 semanas, para ser seguido de una remisión espontánea permanente (13). Aunque se han reportado casos en los que no hay remisión y deja de ser un proceso benigno; se cree que éstos se deben a que el LATS es sólo un marcador inmunológico que desencadena otros procesos en poblaciones genéticamente predisuestas (14).

El hipertiroidismo en el embarazo es un reto para el Endocrinólogo, el Obstetra y el Neonatólogo. El comprender su fisiopatología ayuda al manejo.

Los signos y síntomas del hipertiroidismo frecuentemente se pueden confundir con los cambios fisiológicos del embarazo normal. En muchos casos se debe de recurrir al laboratorio para ayudar en el diagnóstico; de éste, las pruebas más importantes son la captación por resina de  $T_3$ ,  $T_4$  total y el índice de tiroxina libre.

El manejo debe de ir encaminado a llevar a la madre a un estado muy próximo al eutiroidismo, pero siempre teniendo en mente al feto.

Es importante hacer notar que la vigilancia, in utero, del bienestar fetal, en la madre que se encuentra en tratamiento con metimazol, no debe realizarse con cuantificaciones de estriol urinario materno, ya que existe una excreción irregular del mismo en estas pacientes y por lo tanto no es confiable (2).

La vía del parto estará dada por las condiciones obstétricas más que por el aspecto endocrinológico.

El neonatólogo siempre deberá estar al tanto de la situación materna para tomar las medidas pertinentes en cuanto al feto.

El no cuidar debidamente a una madre hipertiroidea, puede llevarnos a una crisis tirotóxica que pone en riesgo la vida materna y fetal.

#### AGRADECIMIENTO

Deseamos agradecer a la Srta. Nury Hernández M., el valioso trabajo secretarial realizado en la elaboración del presente artículo.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abuid, J.; Stinson, D.A.; Larsen, P.R.: Serum triiodothyronine and thyroxine in the acute increases in these hormones following delivery. *J. of Clinic Investigation* 52:1195, 1973.
- 2.- Alger, M; Fonseca, E; Montvelisky, H; Canales, E; Zárate, A: Excreción urinaria irregular de estriol en pacientes embarazadas con hipertiroidismo y recibiendo metimazol. En prensa.
- 3.- Burrow, G. N.: Neonatal goiter after maternal propylthiouracil therapy. *J. Clin. Endocr.* 25:403,1965.
- 4.- Burrow, G. N.: The thyroid in pregnancy, *Med. Clin. N. Amer.* 59:1089,1975.
- 5.- Burrow G. N.: Hyperthyroidism during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 298:918,1978.
- 6.- Cuestas, A. R.; Lindall, A.; Engel, R. R.: Low thyroid hormones and respiratory-distress syndrome of the newborn. *N. Engl. J. Med.* 295:297,1976.
- 7.- Chopra, I. J.; Sach, J.; Fisher, D. A.: Circulating reverse  $T_3$  in the human newborn. *J. Clin. Invest.* 55:1137,1975.
- 8.- Chopra, I, J.; Thyroid hormones and respiratory-distress syndrome of the newborn. *N. Engl. J. Med.* 295:335,1976.
- 9.- Editor: *Obstetrical and Gynecological Survey* 31.656,1976.
- 10.- Feldman, J. M: The practical use of thyroid function tests. *American Family Physician* 16:159,1977.
- 11.- Fisher, D. A.; Lehman, H.; Lackey, G.: Placental transport of thyroxine. *J. Clin. Endocrinol.* 24:393,1964.
- 12.- Fisher, D. A.: Serum and thyroid gland triiodothyronine in the human fetus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:397,1973.

- 13.- Fisher, D. A.: Thyroid function in the fetus and newborn. *Med. Clin. N. Amer.* 59:1099, 1975.
- 14.- Fisher, D. A.: Pathogenesis and therapy of neonatal Graves disease. *Am. J. Dis. Chil.* 130:133,1976.
- 15.- Fisher, D. A. Thyroid Physiology in the Fetus and Newborn: Current concepts and approaches to Perinatal Thyroid Diseases. *Progress in Clinical and Biological Research* 10:221,1976.
- 16.- Fredberg, I. M.; Hanolsky, N. W.; Freedberg, A. S.: The thyroid gland in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 256:505,1957.
- 17.- Gladstone, G. R.; Hordof, A.; Gersony, W. M.: Propranolol administration during pregnancy: effects on the fetus. *J. Pediatr.* 86:962,1978.
- 18.- Goluboff, L. G.; Sisson, J. C.; Hamburger, J. I.: Hyperthyroidism associated with pregnancy. *Obst. and Gynecol* 44:107,1974.
- 19.- Habib, A.; McCarthy, J. S.: Effects on the neonate of propranolol administered during pregnancy. *J. Pediatr.* 91:808,1978.
- 20.- Hamburger, J. I.: Management of the pregnant hyperthyroidism. *Obst. and Gynecol.* 40:114,1972.
- 21.- Harrison, T. R.: Principles of Internal Medicine, Mac Graw Hill, 1977.
- 22.- Hershman, J. M.; Starnes, W. R.: Extraction and characterization of a thyrotropic material from the human placenta. *J. Clin. Invest.* 48:923,1969.
- 23.- Hershman, J. M.: Endocrine Pathophysiology, Lea & Febiger, 1977.
- 24.- Homoki, J.; et al: THS, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> and reverse T<sub>3</sub> serum concentrations in the premature infant during the first month of life. *Acta Endocrinológica* 87: Suppl (215) 71, 1978.
- 25.- Innerfield, R.; Hollander, C. S.: Complicaciones tiroideas del embarazo. *Clínicas Médicas de N. América* 61: 67, 1977.
- 26.- Komins, J. I.; Schwarz, R. H.: Hyperthyroidism in pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 30:527,1975.
- 27.- Langman, J.: Medical Embriology. Williams and Wilkins Company. 1963.
- 28.- Lemarchand, Th.; Genazzani, A. R.; Bagnoli, F.; Caroli, M: Thyroid function in the premature and the full term newborn. *Acta Endocrinologica* 70:445,1972.
- 29.- Maldonado, D. et al.: Hipertiroidismo y embarazo. Análisis de 36 casos. *Rev. Invest. Clin (Méx)* 29:221,1977.
- 30.- McKenzie, J. M.: Neonatal Graves disease. *J. Clin. Endocr.* 24: 660, 1964.
- 31.- Mijtaba, Q.; Burrow, G.N.: Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with Propylthiouracil and Methimazole. *Obst. and Ginecol.* 46:228,1975.
- 32.- Oppenheimer, J.H. et al.: Differences in primary cellular factors influencing the metabolism and distribution of 3,3,5-L-triiodothyronine and L-thyroxine. *J. Clin. Invest.* 49:106,1970.
- 33.- Osathanondh, R.; Tulchinsky, D.; Chopra, I. J.: Total and free thyroxine and triiodothyronine in normal and complicated pregnancy. *J. Clin. Endocrin. & Metab.* 42:98,1976.
- 34.- Page, E. W.; Ville, C. A.; Ville, D. B.: Human Reproduction, W. B. Saunders Company, 1976.
- 35.- Sakamoto, S., et al: Adaptation mechanism in the fetus, with special reference to fetal endocrinology. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, Supplement* 63:18, 1977.
- 36.- Selenkow, H. A.: Antithyroid-tyroid therapy of the thyrotoxicosis during pregnancy. *Obst. and Gynecol.* 49:117,1972.
- 37.- Selenkow, H. A.; Birnbaum, M. D.; Thyroid function and dysfunction during pregnancy. *Clin. Obst. Gynecology* 16:66,1973.
- 38.- Talbert, L. M.; Thomas, C. G.; Holt, W. A.; Rankin, P.: Hyperthyroidism during pregnancy. *Obstetr. and Gynecol.* 36:779,1976.
- 39.- Vorherr, H.: Drug excretion in breast milk. *Postgraduate Medicine.* 56:97, oct.1974.
- 40.- Williams, R. H.: Textbook of Endocrinology. Saunders, 1974.
- 41.- Zárate, A., et al: Conducta terapéutica del hipertiroidismo durante el embarazo. *Ginec. Obstet. de Méx.* 30:605,1971.