

Seguimiento de recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo en el embarazo

Thyroid metabolism in newborn whose mothers have received thyroxine during pregnancy

Pedro Juan Carpena Lucas¹, Fernando Calvo Rigual¹, Natividad Pons Fernández¹, Rocio Rey Simón¹, Javier Sanz Gallur², Rosa Casañ Fernández²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva, Valencia

²Endocrinología y Nutrición. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva, Valencia

Resumen

Introducción: Las recomendaciones actuales de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo en la embarazada suponen un aumento de mujeres tratadas. Hemos estudiado el metabolismo tiroideo en recién nacidos cuyas madres han recibido tiroxina en el embarazo.

Material y métodos: Estudio prospectivo comparando Tiroxina (T4L) y la Hormona Estimulante de la glándula Tiroidea (TSH), en muestra de sangre venosa extraída el 2º día de vida, en recién nacidos de madres tratadas de hipotiroidismo antes (grupo 1) o durante el embarazo (grupo 2) y recién nacidos de madres no hipotiroideas (controles, grupo 3).

Resultados: 109 casos (36 del grupo 1 y 73 del grupo 2), y 82 controles. La TSH de las mujeres diagnosticadas en el embarazo (grupo 2) presentó una mediana de 5,1 mU/L (rango 2,5-50,2 mU/L) y la T4L, de 1 ng/dl (rango 0,6-1,3 ng/dl). Los Anticuerpos Antiperoxi-das (Ac-antiTPO) fueron positivos en 77% de las mujeres del grupo 1, y en 36% de las del grupo 2. No hubo diferencias entre grupos para la duración del embarazo y peso al nacimiento. Las mujeres tratadas antes del embarazo recibían una dosis media de tiroxina mayor que las diagnosticadas y tratadas durante el embarazo (125 vs. 75 mcg/día). No hubo diferen-

cias significativas en la T4L y TSH en los recién nacidos de los casos frente al grupo control.

Conclusiones: El tratamiento de hipotiroidismo materno en la gestación según las nuevas recomendaciones internacionales no se ha acompañado de alteraciones hormonales en el recién nacido. Las madres con hipotiroidismo previo al embarazo recibieron dosis más elevadas de tiroxina.

Palabras clave: estudio de seguimiento, embarazo, recién nacido, hipotiroidismo, tratamiento, tiroxina, enfermedades de la tiroides.

Abstract

Introduction: The actual recommendations for hypothyroidism diagnosis and treatment during pregnancy imply an increase of women treated. We have studied the thyroid metabolism in newborn whose mothers have received thyroxine during their pregnancy.

Material and methods: Prospective study comparing Thyroxine (T4L) and Thyroid-Stimulating Hormone (TSH), in a sample of venous blood drawn the 2nd day of life, in newborn of women treated of hypothyroidism before pregnancy (group 1) or during the pregnancy (group 2) and newborns of mothers without hypothyroidism (controls, group 3).

Results: 109 cases (36 of group 1 and 73 of group 2), and 82 controls. The maternal TSH of diagnosed women during pregnancy (group 2) was of 5,1 mU/L (range 2,5-50,2 mU/L), and the T4L, was of 1 ng/dl (range 0,6-1,3 ng/dl). The antiperoxidase antibodies (Ac-Anti-TPO) were positive in 77% of the women in

Correspondencia:

Pedro Juan Carpena Lucas
Servicio de Pediatría, Hospital Lluís Alcanyís
Crta. Xàtiva-Silla Km.2 46800, Xàtiva, Valencia
E-mail: pjcarpena@hotmail.com
E-mail: calvo_fer@gva.es

group 1, and 36% of those in group 2. There are no differences between the groups for duration of pregnancy and weight at the time of birth. Treated women before pregnancy received a higher dose of thyroxine than those who were diagnosed and treated during pregnancy (125 vs. 75 mcg/day). There were no significant differences in the T4L and TSH of the newborns of the cases versus the control group.

Conclusion: The maternal hypothyroidism treatment during pregnancy according to the new international recommendations has not showed hormonal alterations in the newborn child. Mothers with hypothyroidism before the pregnancy received a higher dose of thyroxine.

Key Words: *follow-up studies, pregnancy, newborn, hypothyroidism, therapeutics, thyroxine, thyroid diseases.*

Introducción

El hipotiroidismo materno durante el embarazo podría tener repercusión en el desarrollo neuronal del feto. Algunos estudios observan que incluso los hijos de madres hipotiroideas tratadas de manera subóptima muestran sutiles cambios en el desarrollo psicomotor en los primeros años de vida^(1,2,3). Otros autores, no han encontrado este hecho⁽⁴⁾.

Por otro lado, el aumento de TSH materno en algún momento del embarazo, y menor edad gestacional al parto se asocian con menor T4L total en el recién nacido (RN)⁽⁵⁾.

Se estima que el 1% de las mujeres gestantes padecen un hipotiroidismo clínico, un 2-3%, un hipotiroidismo subclínico, y un 10-15% tienen anticuerpos antitiroideos^(6,7).

Existe poca bibliografía respecto a la situación de estos RN hijos de madres con hipotiroidismo tratadas durante el embarazo. En mujeres ya tratadas por hipotiroidismo antes de quedarse embarazadas es pauta habitual aumentar la dosis de tiroxina un 25% durante el embarazo. Se desconoce si ese aumento, validado por normalización de las hormonas tiroideas maternas durante el embarazo, va a tener una repercusión en la fase final del crecimiento fetal.

La acción de la desyodasa placentaria supondría un mecanismo de seguridad para mantener un aporte adecuado de hormonas tiroideas al feto. Hay que tener en cuenta que un porcentaje de la hormona tiroidea del feto proviene de la madre, y que dicho porcentaje será variable según la edad gestacional.

Una parte importante de mujeres con hipotiroidismo no tienen una etiología establecida, abriendo la posi-

bilidad de que padezcan algún problema genético, con lo que sería importante un estudio precoz del recién nacido.

La presencia materna de anticuerpos antitiroideos es otro factor a tener en cuenta. Traspasan la placenta y se desconoce su efecto sobre el tiroides del feto y recién nacido, aunque Rovelli y col. encuentran valores ocasionales elevados de TSH en el niño en el primer mes de vida⁽⁸⁾. Otro estudio encuentra T4L neonatal más elevado en RN hijos de madres hipotiroideas con anticuerpos positivos que en RN de madres hipotiroideas sin anticuerpos⁽⁹⁾.

La propia determinación de hormonas tiroideas en el recién nacido tiene como problema el del rango de normalidad, más amplio que en otros periodos de la vida⁽¹⁰⁾.

Las hipertirotropinemias neonatales transitorias pueden asociarse ocasionalmente con patología estructural tiroidea (p.ej, hemiagenesia tiroidea)⁽¹¹⁾. Si hay más riesgo de patología tiroidea en RN hijos de madres afectas de hipotiroidismo (a demostrar) estaría indicada la búsqueda de anomalías estructurales en el RN mediante ecografía^(12,13), junto a otros estudios.

Finalmente, y no es un problema menor, es frecuente en los padres la existencia de dudas sobre una posible relación entre el hipotiroidismo materno y el riesgo de hipotiroidismo congénito.

Por todo ello es pertinente la realización de un estudio para detectar posibles anomalías del funcionamiento del tiroides neonatal en hijos de madres hipotiroideas durante la gestación.

El cambio reciente en la estrategia de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo en la mujer embarazada⁽¹⁴⁾ ha aumentado el número de mujeres tratadas, a pesar de presentar cifras de TSH previamente no consideradas anormales, por lo que es interesante conocer la repercusión en el estado hormonal del recién nacido.

Sigue en discusión cuáles son los valores de normalidad para T4L y TSH durante la gestación, valores que en cualquier caso son diferentes al resto de la población por interferencia de la Gonadotropina Coriónica Humana (β -HCG) en la TSH y de las proteínas plasmáticas modificadas por el embarazo, en la T4L.

Las recomendaciones actuales sugieren que los valores de normalidad a aplicar en la embarazada provengan de datos propios, siempre que se demuestre un estado de ingesta suficiente de yodo. Estudios en España, cumpliendo este requisito, se han publicado, con puntos de corte de TSH diferentes^(15,16). En ausencia de dichos datos locales, la Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda un punto de corte

para considerar hipotiroidismo gestacional a valores de TSH mayores de 2,5 mU/L en el primer trimestre ⁽¹⁷⁾.

Es por todo ello de interés conocer si este aumento de gestantes diagnosticadas y tratadas de hipotiroidismo suponen alguna repercusión en los recién nacidos.

Se ha diseñado un estudio para conocer cuáles son los valores de hormonas tiroideas en el recién nacido de madres afectas de hipotiroidismo, ya fuera previo al embarazo, o con hipotiroidismo gestacional.

Objetivo principal

Valorar si los recién nacidos hijos de madres tratadas por hipotiroidismo gestacional muestran alteración de las hormonas tiroideas al segundo día de vida.

De manera secundaria monitorizar el efecto del aumento de dosis de hormona tiroidea durante el embarazo en madre y recién nacido.

Metodología

Estudio prospectivo observacional con grupo control, comparando valores de T4L y TSH en recién nacidos de madres tratadas de hipotiroidismo antes (GRUPO 1) o durante el embarazo (GRUPO 2) y recién nacidos de madres no hipotiroideas (controles, GRUPO 3) procedentes de la Maternidad de un Hospital Comarcal. Extracción coincidente con las pruebas metabólicas.

Dicho Hospital Comarcal atiende una población de 204.623 habitantes, y cuenta aproximadamente con 1.000 partos al año.

En el Departamento dónde está ubicado el Hospital se encontró un déficit de yodo en un estudio previo ⁽¹⁸⁾, por lo que se han realizado campañas activas de uso universal de sal yodada, y profilaxis precoz con yoduro potásico a todas las embarazadas.

En la primera visita del primer trimestre la matrona solicitaba un estudio tiroideo con TSH y T4L a todas las mujeres. Cuando el valor de TSH excedía de 2,5 mU/L, se iniciaba tratamiento con tiroxina y se remitía a Consultas Externas (CE) de Endocrinología, donde se continuaba control durante el embarazo, manteniendo tratamiento con tiroxina para un objetivo de TSH dentro del rango de normalidad según la edad gestacional (de acuerdo con el último protocolo de la Asociación Americana de Tiroides) ⁽⁷⁾; es decir: TSH 0,2-3 mU/L en el segundo trimestre y 0,3-3 mU/L en el tercer trimestre. A todas las mujeres se les hacía una determinación de Ac-antiTPO. Tras el parto se suspendía el tratamiento y se remitían a los tres me-

ses de nuevo a CE de Endocrinología con analítica de control.

Las mujeres con hipotiroidismo previo a la gestación aumentaban la dosis de tiroxina un 25%, y se monitorizaban para valores de TSH normales en la gestación.

La captación de los recién nacidos fue en la Maternidad a partir de la constancia de padecimiento de hipotiroidismo en la historia clínica materna entre enero 2012 y marzo 2014.

A todos los recién nacidos se les extraía una muestra de sangre entre el 2º-4º día de vida, para T4L y TSH, coincidiendo con el test de metabolopatías, que en nuestro centro se realiza por punción venosa en el dorso de la mano ⁽¹⁹⁾.

El grupo control consistió en 82 recién nacidos sanos consecutivos, cuyas madres no recibieron tratamiento y tenían valores de T4L y TSH normales en el primer trimestre de embarazo.

Las variables maternas estudiadas fueron: edad materna, tiempo de tratamiento con tiroxina, valores iniciales de T4L, TSH y Ac-Anti-TPO (previos al embarazo o el primero del embarazo), y dosis de tiroxina.

Las variables neonatales estudiadas fueron: sexo, semanas de gestación, tipo de parto, Apgar, peso al nacimiento, horas de vida al hacer el estudio tiroideo y seguimiento si alteraciones.

La TSH y la T4L se realizaron mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en suero (Roche®). Los anticuerpos antiperoxidasa se determinaron mediante una Prueba Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA) en suero (Menarini®).

Aprovechando la misma extracción sanguínea, se cursó la determinación de TSH neonatal, dentro del programa de screening de metabolopatías de la Comunidad Valenciana, impregnando la sangre en papel secante, al segundo o tercer día de vida. La determinación de la TSH neonatal fue mediante el método de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELPHIA) con un autoanalizador AutoDelfia 1235 (Perkin Elmer, Boston, Estados Unidos).

La equivalencia entre TSH en papel de filtro y TSH en suero se estableció mediante la fórmula: TSH en papel de filtro x 2,2 = TSH en suero ⁽²⁰⁾.

Los parámetros estudiados se describen como media y desviación estándar o como mediana y rango, según normalidad o no de la distribución. Se realizó test de Análisis de la Varianza (ANOVA) para variables numéricas continuas y test no paramétrico para variables ordinales y para aquellas que no cumplieran una distribución normal.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Asistencial y se solicitó a los padres consentimiento informado por escrito.

Resultados

El estudio fue realizado entre enero de 2012 y marzo de 2014.

Se analizaron tres grupos: 36 mujeres con hipotiroidismo pregestacional, con una duración de 4 años (rango 1-23 años), 73 casos de mujeres con hipotiroidismo gestacional, la mayoría diagnosticadas y tratadas en el primer trimestre, y 82 casos de grupo control (Tabla 1).

Analizamos las variables maternas, encontrando que las mujeres con hipotiroidismo pregestacional eran de mayor edad, y requerían una mayor dosis de tiroxina (125 vs. 75 µg/día) que las afectas de hipotiroidismo gestacional. Asimismo tenían mayor porcentaje de positividad a anticuerpos antiperoxidasa (77 vs 36%)

Como era esperable los casos con hipotiroidismo gestacional eran la mayoría leves, en aplicación del protocolo mencionado previamente, con una mediana de TSH al diagnóstico e inicio del tratamiento de 5,1 mU/L.

Los datos perinatales analizados, semanas de gestación, peso al nacimiento, y horas de vida en el momento de la extracción analítica, no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

La mediana de la T4L neonatal fue de 2,4 µg/ml en los GRUPOS 1 y 2, y de 2,5 µg/mL en el GRUPO 3 (CONTROL), sin diferencia significativa.

Tampoco la mediana de TSH mostró diferencias entre los grupos (6,3, 6,63 y 5,7 mU/L) (Tabla 2).

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron tres casos de hipotiroidismo congénito a partir de los resultados del screening neonatal. Ninguno de ellos había entrado en el estudio dado que el estudio hipotiroidismo materno al inicio del embarazo había sido normal.

Únicamente un hijo de madre con hipotiroidismo gestacional y un control tenían malformaciones que requirieron cumplimentación de ficha del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a frecuencia de TSH en suero mayor de 10 mU/L (27,7%, 23,2% y 19,5% para Grupos 1, 2 y 3 respectivamente).

Tabla 1. Características de los grupos de estudio.

	GRUPO 1 Hipot. Pregest. 36 casos	GRUPO 2 Hipot. Gestac. 73 casos	GRUPO 3 Controles 82 casos	Signif.
Duración hipotiroidismo.	4 años (rango 1-23)	41 – 1 ^{er} trim. gest. 26 - 2 ^o trim. gest. 6 – 3 ^{er} trim. gest.		
Edad materna en años. Mediana (rango).	33,5 (21-42)	32 (19-41)	31 (16-47)	p=0,031
Ac antiTPO +	77% ^a	36% ^b	-----	p=0,001
Dosis tiroxina materna (mg). Mediana (rango).	125 (25-250)	75 (13-125)		p=0,001
TSH materna al diagnóstico (mU/L). Mediana (rango).		5,1 (2,5-50,2)		
T4L materna al diagnóstico (ng/ dL). Mediana (rango).		1 (0,6-1,3)		
Peso al nacimiento (g). Media (SD)	3303 (635)	3296 (571)	3316 (433)	n.s. ^c
Semanas de gestación. Mediana (rango).	39 (35-42)	39 (35-41)	39 (35-41)	n.s.
Horas vida extracción neonatal.	50,5	57	50,5	n.s.

^aAnti-TPO positivas en 20 de las 27 mujeres a las que se le solicitaron del grupo 1.
^bAnti-TPO positivas en 24 de las 66 mujeres a las que se le solicitaron del grupo 2.
^cn.s. = no significativo.

Tabla 2. Estudio tiroideo neonatal.

	GRUPO HIPOTIROIDISMO PREGESTACIONAL	GRUPO HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL	GRUPO CONTROL	p
TSH (mU/L). Mediana (rango).	6,3 (1,6-25,18)	6,63 (1,6-20)	5,7 (0,7-24,44)	n.s. ^c
T4L (µg/mL). Mediana (rango).	2,4 (1,2-4,2)	2,4 (1,3-3,8)	2,5 (1,8-2,37)	n.s

°n.s.= no significativo.

Tabla 3. Seguimiento de casos con TSH en suero inicial mayor de 20mU/L.

GRUPO	TSH SCREENING (sangre total procedente de papel de filtro)	TSH SUERO (misma extracción del cribado)	TSH 2° EN SUERO
HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL	7,97	20,08	6,41 ^a
CONTROL	10,04	21,33	6,71 ^a
CONTROL	7,93	21,22	NO
CONTROL	9,79	24,44	4,08 ^b
HIPOTIROIDISMO PREGESTACIONAL	11	25,18	4,5 ^b

^a15 días en Hospital. ^b15 días en laboratorio de metabolopatías.

En aquellos casos con TSH en suero mayor de 20 mU/L (valor equivalente al punto de corte para TSH en papel de filtro: TSH > 9 mU/L) se comparó este resultado con el screening de metabolopatías (Tabla 3), con resultados concordantes, y control a las dos semanas normalizado.

La presencia de ac antiperoxidasa en las mujeres embarazadas tampoco varió los resultados de la TSH y T4L neonatales (Tabla 4).

Discusión

Desde la publicación en 2011 de las nuevas guías de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo gestacional ⁽⁷⁾, muchas más mujeres gestantes han recibido tratamiento con tiroxina por este diagnóstico. La recomendación de utilizar un punto de corte de TSH de 2,5 mU/L para hipotiroidismo gestacional, en ausencia de datos locales de normalidad, ha provocado un aumento en la frecuencia de este diagnóstico hasta un 26,3% en la bibliografía ⁽²¹⁾ (29% de las gestantes de nuestro departamento, datos no publicados).

Frecuentemente se pregunta al pediatra si dicho tratamiento puede ser perjudicial para el feto o el recién nacido, mostrando así una ausencia de información correcta sobre la finalidad de dicho tratamiento.

Nos planteamos si la determinación de hormonas tiroideas del recién nacido, coincidiendo con el cribado de metabolopatías, podría ayudar a la discusión sobre la idoneidad de mantener esta pauta a las gestantes.

Se realizó el estudio para comprobar si había diferencias con un grupo de recién nacidos hijos de mujeres con hipotiroidismo ya tratado previo a la gestación, y con recién nacidos hijos de mujeres sin hipotiroidismo.

La hipótesis inicial fue que no sería esperable encontrar diferencias, a partir de la presunción de una acción protectora de la desyodasa placentaria ⁽²²⁾.

No encontramos diferencias entre grupos, ni en cuanto a factores perinatales (edad de gestación, peso al nacimiento, malformaciones congénitas), ni

Tabla 4. Autoinmunidad tiroidea materna y hormonas en el recién nacido.

	AntiTPO positivos. n = 44	AntiTPO negativos. n = 48	p
TSH neonatal mU/L. Mediana (rango).	6,3 (1,6-25,18)	6,97 (2,08-17,95)	n.s. ^a
T4L neonatal ng/dL. Media (SD).	2,57 (0,48)	2,42 (0,56)	n.s.
^a n.s.= no significativo.			

en cuanto a los valores hormonales al segundo-tercer día de vida. Se puede concluir que la administración de tiroxina a la mujer gestante siguiendo las actuales recomendaciones no se acompaña de una alteración del metabolismo tiroideo del recién nacido.

Los valores de T4L y TSH encontrados tampoco difieren de los publicados recientemente por Temboury en recién nacidos hijos de madres con tiroiditis autoinmune, aunque la interpretación que hacen ellos es diferente, con un seguimiento a más largo plazo y una actitud más intervencionista ⁽²³⁾.

La ausencia de diferencias entre grupos apoyaría el no considerar como grupo de riesgo a los recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo (al menos los casos con hipotiroidismo gestacional), y evitar la repetición del cribado de metabolopatías a este grupo de niños, repetición no recogida en la última revisión de expertos ⁽²⁴⁾.

No es intención del estudio demostrar posibles efectos beneficiosos de este tratamiento.

Ante las dudas de la utilidad del punto de corte referido para la TSH en el embarazo, parece aconsejable la realización de estudios locales de normalidad de hormonas tiroideas en mujeres gestantes, siempre que se pueda demostrar la ausencia de déficit de yodo poblacional en esa área ⁽²⁵⁾.

Los estudios españoles ya publicados con control de la yoduria, muestran puntos de corte para la TSH mayores que la recomendación genérica: 4,75 en Cataluña ⁽¹⁵⁾, y 4,18 en Jaén ⁽¹⁶⁾.

En favor de una posición más prudente en este tema cabe recordar algún estudio ⁽⁴⁾, y una revisión Cochrane que no ha demostrado hasta la actualidad la utilidad del tratamiento del hipotiroidismo subclínico gestacional en la prevención de retraso mental ⁽²⁶⁾.

En cuanto a las debilidades del estudio, únicamente referir que en los recién nacidos en los que había valores normales de hormonas tiroideas no se extendió el

seguimiento más allá del tercer día de vida, y que el número de recién nacidos en cada uno de los grupos es limitado.

Conclusiones

La administración de tiroxina a mujeres embarazadas con hipotiroidismo gestacional o pregestacional no se ha acompañado de alteraciones de las hormonas tiroideas en el recién nacido al segundo día de vida en comparación con un grupo control.

El aumento de dosis de tiroxina en madres con hipotiroidismo pregestacional tampoco mostró repercusión bioquímica en sus hijos recién nacidos.

Teniendo en cuenta que a todos los recién nacidos se les hace el cribado neonatal al segundo día y que se han descrito elevaciones tardías de TSH en los hijos de madre con tiroiditis autoinmune, así como la necesidad de no retrasar el diagnóstico de las posibles alteraciones, se debería valorar en este grupo la realización de una segunda determinación entre la 2ª y 5ª semana de vida.

A la vista de estos resultados no se aconseja la inclusión de los recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo como grupo de riesgo para sufrir una segunda extracción del cribado de hipotiroidismo congénito.

Abreviaturas

Ac-AntiTPO: Anticuerpos antiperoxidasa. ANOVA: Análisis de la Varianza. ATA: Asociación Americana de Tiroides. B-HCG: Gonadotropina Coriónica Humana. CE: Consultas Externas. ECEMC: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas. Método ELISA: Prueba Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas. Método ELPHIA: Método de Inmunofluorescencia a Tiempo Retardado. RN: Recién Nacido. TSH: Hormona estimulante de la glándula tiroides. T4L: Tiroxina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ninguna situación de conflicto de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

- 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.
- Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics.* 2006;117(1):161-7.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2003;59(3):282-8.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366(6):493-501.
- Kuppens SM, Kooistra L, Wijnen HA, Vader HL, Hasaart TH, Oei SG, et al. Neonatal thyroid screening results are related to gestational maternal thyroid function. *Clin Endocrinol.* 2011;75(3):382-7.
- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
- 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):1-45.
- Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C, Passoni A, Maina L, Corrias A, et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital J Pediatr.* 2010;36:24.
- Kvetny J, Poulsen H. Transient hyperthyroxinemia in newborns from women with autoimmune thyroid disease and raised levels of thyroid peroxidase antibodies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(12):817-22.
- Kapelari K, Kirchlechner C, Hogler W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2008;8:15.
- Ventura PS, Moreno JC. Hipotiroidismos neonatales borderline. *An Pediatr.* 2009;70(Suppl 1):64-70.
- O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child.* 2011;96(3):280-4.
- Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3209-14.
- Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Laila JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(9):547-60.
- Vila L, Serra-Prat M, Palomera E, Casamitjana R, de Castro A, Legaz G, et al. Reference values for thyroid function tests in pregnant women living in Catalonia, Spain. *Thyroid.* 2010;20(2):221-5.
- Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sanchez B, Garcia E, et al. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(2):62-7.
- De Groot L., Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2012;97(8):2543-65.
- Peris Roig B, Calvo Rigual F, Tenías burillo JM, Merchante Alfaro A, Presencia Rubio G, Miralles Dolz F. Embarazo y déficit de yodo. Situación actual. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(1):9-12.
- Correcher Medina P, Pedron Marzal G., Rey Simon R., Calvo Rigual F. Venopunción en el dorso de la mano. ¿Una alternativa a la punción del talón? *An Pediatr.* 2012;77(6):381-5.
- Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4283-90.

21. Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Torrejon S, et al. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1): R17-R30.
22. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23(1): 38-89.
23. Temboury Molina MC, Rivero Martín MJ, De Juan Ruiz J, Ares Segura S. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria materna: repercusión en el recién nacido. *Med Clin.*2014.
24. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van VG, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363-84.
25. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ* 2014;349:g4929.
26. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2013; 5:CD007752.