



**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA
DE LOS RECIÉN NACIDOS
HIJOS DE MADRES CON
TIROIDITIS CRÓNICA AUTOINMUNE**

**Memoria presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad
Autónoma de Madrid por María Magdalena Hawkins Solís
para optar al título de Doctor en Medicina**



Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

D. JESÚS ARGENTE OLIVER, Catedrático y Director del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, Jefe de Servicio de Pediatría y Endocrinología y Director del Laboratorio de Investigación del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

CERTIFICA:

Que **Dña. MALENA HAWKINS SOLÍS**, licenciada en Medicina, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado: **“Estudio de la función tiroidea de los recién nacidos de madres con tiroiditis crónica autoinmune”**, para optar al grado de Doctor.

La revisión doctrinal, el diseño metodológico, la calidad y cantidad de resultados obtenidos, así como la excelente discusión efectuada y el rigor de la bibliografía empleada, han aportado datos relevantes para la comunidad científica internacional.

Dña. MALENA HAWKINS SOLÍS ha efectuado un trabajo impecable, participando de forma activa en cuantos análisis, comentarios, sugerencias y acciones se han ido derivando desde la obtención de los resultados iniciales.

Por lo anteriormente expuesto, considero que dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para ser sometido a lectura y defensa ante el tribunal.

En Madrid a, siete de marzo de dos mil diecisiete.



Fdo.: Prof. Dr. D. Jesús Argente Oliver
Director de la Tesis

AGRADECIMIENTOS

- A mi marido Javier, por su apoyo, comprensión y cariño en todo momento, y por sustituirme en las tareas que he tenido que dejar de hacer durante este tiempo.
- A mis hijos María, Gonzalo y Jaime, por sus esfuerzos por mantener la calma en casa y respetar y compartir conmigo los tiempos de trabajo.
- A mis padres, por haberme inculcado el gusto por hacer bien las cosas e intentar alcanzar las metas que nos vamos proponiendo en la vida.
- A Israel Thuissard y David Sanz por su colaboración imprescindible en el estudio estadístico y en la elaboración del trabajo, siempre con su buen humor y saber estar.
- A todos mis compañeros (y también amigos) del Hospital Infanta Sofía, por su ayuda inestimable en la recogida de datos, y por tener una forma de trabajar, exigente y meticulosa, aún sin que nadie se lo pida, que facilita el trabajo en equipo y eleva la calidad de la asistencia sanitaria.
- A mi director de tesis, el doctor Jesús Argente, referente nacional e internacional en el campo de la Endocrinología Infantil, a quien tanto admiro.

**A mi marido Javier y a mis hijos María, Gonzalo y Jaime,
por hacerme feliz cada día**

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS DEL TEXTO y UNIDADES DE MEDIDA	11
2. INTRODUCCIÓN	17
2.1. Fisiología Tiroidea	19
2.1.1. Síntesis y Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas	19
2.1.2. Transporte de las hormonas tiroideas	20
2.1.3. Desyodación periférica de T4	21
2.1.4. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas	21
2.1.5. Función tiroidea en la madre gestante	24
2.1.6. Transporte placentario de hormonas tiroideas	26
2.1.7. El yodo en la gestación	27
2.1.8. Efecto de las hormonas tiroideas en el desarrollo	31
2.2 Tiroiditis Crónica Autoinmune	43
2.2.1 Fisiopatología	43
2.2.2. Tolerancia inmunológica y autoinmunidad	45
2.2.3. Anticuerpos antitiroideos	47
2.3. Hipotiroidismo en la gestación	50
2.3.1. Positividad de anticuerpos antitiroideos en la gestación	57
2.3.2. Tiroiditis Crónica Autoinmune y Diabetes Mellitus en la Gestación	61
3. HIPOTESIS	67
4. OBJETIVOS	67
5. SUJETOS Y METODOS	71
5.1. Características del estudio	71
5.1.1. Diseño del estudio	71
5.1.2. Ámbito del estudio	71
5.2. Análisis de las muestras sanguíneas	79

ÍNDICE

5.3. Análisis de los datos	82
5.4 Consideraciones éticas	83
6. RESULTADOS	87
6.1. Descripción de la población estudiada de madres	87
6.2. Descripción de la población de recién nacidos	95
6.3. Estudio de costes económicos	136
7. DISCUSION	137
7.1. Descripción de la población estudiada	144
7.2. Estudio de factores condicionantes para el desarrollo de disfunción tiroidea neonatal	152
7.3. Estudio por grupos de edad	155
7.4. Estudio de costes económicos	157
7.5. Limitaciones del estudio	159
7.6. Aportaciones del estudio	160
8. CONCLUSIONES	165
9. BIBLIOGRAFIA	169

1. ABREVIATURAS Y UNIDADES DE MEDIDA

AcTG: Anticuerpos anti-tiroglobulina

AcTPO: Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea o anti-tiroperoxidasa, del inglés *Thyropoxidase*

AcTSHR: Anticuerpos anti-receptor de TSH, del inglés *TSH Receptor*

cAMP: Adenosin Monofosfato cíclico, del inglés *cyclic Adenosine MonoPhosphate*)

CD40: Del inglés *Cluster of Differentiation 40*

CTLA4: Antígeno 4 del linfocito T citotóxico, del inglés *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*

DE: Desviación Estándar

DG: Diabetes Gestacional

DI: Desyodasa tipo 1

DII: Desyodasa tipo 2

DIII: Desyodasa tipo 3

DIT: Diyodotirosina

DM 1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2

EAT: Enfermedad Autoinmune del Tiroides

EH: Enfermedad de Hashimoto

EG: Enfermedad de Graves

FCRL3: proteína de la superfamilia del receptor de las inmunoglobulinas, del inglés *Fc Receptor like 3*

hCG: Gonadotropina Coriónica Humana del inglés *human Chorionic Gonadotropin*

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos, del inglés *Human Leukocyte Antigen*

IgG: Anticuerpos tipo inmunoglobulina G

IL2RA: Receptor Alpha de Interleukina 2, del inglés *Interleukin 2 Receptor Alpha*

IMC: Índice de Masa Corporal

LAT1: Transportador de aminoácidos 1; del inglés *L-type (Large neutral) Aminoacid Transporter 1*

LAT2: Transportador de aminoácidos 2; del inglés *L-type (Large neutral) Aminoacid Transporter 2*

L-tiroxina: Levotiroxina

MAPK: Proteína quinasa activada por mitógenos, del inglés *Mitogen Activated Protein Kinase*

MCT8: Transportador de monocarboxilatos; del inglés *Mono Carboxylate Transporter 8*

MIT: Monoyodotirosina

NIS: proteína transportadora de Sodio/Iodo, del inglés *Na/I symporter*

NTCP: polipéptido transportador de Na⁺/taurocolato, del inglés *Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide*

OATP1C: Polipéptido transportador de aniones orgánicos; del inglés *Organic Anion Transporting Polypeptide*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEG: Pequeño para la Edad Gestacional

PEEG: Peso Elevado para la Edad Gestacional

PI3K: Fosfoinositol 3 quinasa, del inglés *Phosphatidylinositol 3-kinase*

PTPN22: del inglés *Protein Tyrosine Phosphatase non-receptor type 22*

RN: Recién Nacido

rT3: T3 reversa

SNC: Sistema Nervioso Central

T2: Diyodotironina

T3l: Triyodotironina libre

T3t: Triyodotironina total

T4l: Tiroxina libre

T4t: Tiroxina total

TBG: Proteína Fijadora o Transportadora de Tiroxina; del inglés *Thyroxine Binding Globulin*.

TBPA: prealbúmina transportadora de hormonas tiroideas

TCA: Tiroiditis Crónica Autoinmune

TEPT: Tiempo de Evolución de la Patología Tiroidea

TG: Tiroglobulina

TH: Tiroiditis de Hashimoto

THRA: Receptor de Hormona Tiroidea Alpha, del inglés *Thyroid Hormone Receptor Alpha*

THRB: Receptor de Hormona Tiroidea Beta, del inglés *Thyroid Hormone Receptor Beta*

TLC: Tiroiditis Linfocitaria Crónica

TPO: Tiroperoxidasa o Peroxidasa tiroidea

TR: Receptor de tiroxina, del inglés *Thyroid Receptor*

TR α 1: Receptor de Hormona Tiroidea Alfa, del inglés *Thyroid Hormone Receptor Alpha*

TR β 1: Receptor de Hormona Tiroidea Beta 1, del inglés *Thyroid Hormone Receptor Beta 1*

TR β 2: Receptor de Hormona Tiroidea Beta 2, del inglés *Thyroid Hormone Receptor Beta 2*

TRH: Hormona liberadora de tirotropina; del inglés *Thyrotropin Releasing Hormone*

TSH: Hormona Estimuladora del Tiroides; del inglés *Thyroid Stimulating Hormone* (también Tirotropina)

TSHR: Receptor de TSH, del inglés *TSH Receptor*

TSI: Inmunoglobulina Estimulante del Tiroides; del inglés *Thyroid Stimulating Immunoglobulin*

TTR: transtiretina

UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia; del inglés *United Nations International Children's Emergency Fund*

UNIDADES DE MEDIDA

- g: gramos
- cm: centímetros
- mU/L: miliunidades/litro
- μ U/mL: microunidades /mililitro
- ng/dL: nanogramos/decilitro
- ng/mL: nanogramos/mililitro
- μ g/L: microgramos/litro
- μ g/d: microgramos por día
- UI/mL: unidades internacionales/mililitro

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

La Tiroiditis Crónica Autoinmune (TCA), también conocida como tiroiditis linfocitaria crónica (TLC), o enfermedad de Hashimoto (EH), es una enfermedad autoinmune del tiroides (EAT) en la que tiene lugar una infiltración linfocitaria de la glándula tiroidea y una producción anormal de autoanticuerpos contra los antígenos de dicha glándula (tiroglobulina (TG), tiroperoxidasa (TPO), receptor de TSH (TSHR)(1).

En los protocolos en vigor actualmente para el seguimiento de la función tiroidea en el embarazo (2,3) se recomienda determinar en todas las gestantes los valores de Tirotropina u Hormona Estimuladora del Tiroides (TSH) en las primeras semanas de gestación, si es posible antes de la semana 10, y analizar Tetrayodotironina libre (T4l) y anticuerpos antiperoxidasa (AcTPO) si la TSH está alterada. Si se confirma alteración se debe instaurar tratamiento con levotiroxina (L-tiroxina) lo más precozmente posible, y se debe llevar a cabo un seguimiento exhaustivo durante toda la gestación. Esto conlleva un aumento de los casos diagnosticados de patología tiroidea en la madre gestante, con un alto número de gestantes tratadas con levotiroxina y seguidas durante la gestación y el postparto, con el aumento consiguiente de recién nacidos hijos de madres con patología tiroidea.

Durante la gestación los anticuerpos maternos de tipo inmunoglobulina G (IgG) pueden atravesar libremente la barrera placentaria. Este hecho explica que un alto porcentaje de los recién nacidos hijos de madre con TCA presenten autoanticuerpos tiroideos circulantes.

Carecemos de estudios rigurosos sobre la función tiroidea en neonatos hijos de madres afectadas por tiroiditis autoinmune. Se han descrito casos de hipotiroidismo congénito debido a la presencia de anticuerpos frente al receptor de TSH (AcTSHR) maternos, pero no existen datos sobre el impacto de los anticuerpos tiroideos maternos tanto antitiroglobulina (AcTG) como antiperoxidasa (AcTPO) maternos en la función tiroidea neonatal (4,5).

A pesar de que no parece que la función tiroidea del feto ni del recién nacido pueda verse comprometida permanentemente por la presencia de tales anticuerpos, (ni los AcTG ni los AcTPO) (4,6) distintos autores consideran que debe realizarse analítica de seguimiento a los recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo autoinmune en los primeros meses de vida (2,4,6), además del cribado neonatal rutinario.

Para intentar establecer un protocolo más actualizado en este sentido, hemos estudiado la función tiroidea en 181 recién nacidos hijos de madre con tiroiditis crónica autoinmune.

En este estudio se han registrado elevaciones transitorias leves de la TSH (hipertirotropinemias transitorias, sin disminución de los valores de T4 libre), y elevaciones transitorias leves de T4 libre, y los recién nacidos no han requerido en ningún caso tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

2.1. Fisiología Tiroidea

2.1.1. Síntesis y Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

La glándula tiroidea se sitúa en el compartimento anterior del cuello, debajo de la laringe y por delante de la tráquea. Su nombre procede del griego “*thyreoeides*”, que significa “escudos” ya que parece proteger a la tráquea. Es la glándula endocrina de mayor tamaño del cuerpo humano con aproximadamente 55 mm de diámetro longitudinal y 15 mm de grosor en la edad adulta. Fue identificada en 1656 por el anatomista Thomas Wharton. Está constituida por dos lóbulos laterales, unidos por una porción central llamada istmo y englobada por una cápsula fibrosa.

La unidad funcional histológica del tiroides son los folículos tiroideos. El folículo tiene una cavidad central repleta de líquido coloidal, donde se almacena la Tiroglobulina (TG), rodeada por una capa de células epiteliales (tirocitos o células foliculares) que la sintetizan. Las células parafoliculares son responsables de la secreción de calcitonina.

La tiroxina fue identificada en el siglo XIX. La síntesis de hormonas tiroideas tiene lugar en el folículo tiroideo, a partir del yodo y de los residuos de tirosina de la TG. La TG es sintetizada por las células foliculares y posee varios residuos tirosínicos susceptibles de yodación. Su síntesis y liberación están bajo el control de la tirotropina (TSH). El yodo proveniente de la dieta, es captado activamente por el cotransportador de sodio/yodo (NIS) con posterior transferencia al coloide por la pendrina. Es oxidado por la peroxidasa tiroidea (TPO). El yodo oxidado produce la yodación de la TG (por la TPO) dando lugar a la monoyodotirosina (MIT) y a la diyodotirosina (DIT). Las moléculas de MIT y DIT se acoplan en la membrana apical del tirocito por la peroxidasa tiroidea (TPO), formando la triyodotironina (T3) y la tetrayodotironina o tiroxina (T4).

MIT y DIT se encuentran acoplados a la TG mediante un enlace éter, y serán los precursores de las hormonas tiroideas. Las moléculas de MIT y DIT se acoplan en la membrana apical del tirocito por la peroxidasa tiroidea (TPO). La unión de

dos moléculas de TG-DIT dará lugar a la formación de la TG-T4 y la unión de una molécula de TG-DIT y una de TG-MIT dará lugar a la de TG-T3.

Las hormonas tiroideas una vez sintetizadas se almacenan en el coloide folicular hasta su secreción. Es entonces cuando se produce una proteólisis por las enzimas lisosomales cisteína-proteinasa y endopeptidasa, con la consiguiente liberación de T4, T3, MIT y DIT al torrente sanguíneo (7–9).

Al mismo tiempo se produce una recaptación de la TG al interior de la célula del folículo tiroideo, y se desyodan las moléculas de MIT y DIT no acopladas (por la enzima deshalogenasa). Así se recicla el yoduro que no se utilizó en la síntesis de las hormonas tiroideas. En este proceso la glándula tiroides secreta aproximadamente 20 veces más T4 que T3.

2.1.2. Transporte de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas circulan en sangre unidas a proteínas. El 99,98% de la T4 se une a sus proteínas de transporte: el 75% aproximadamente se une a la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG: Thyroxine Binding Globulin. Proteína Fijadora o Transportadora de Tiroxina), el 10% se une a la transtiretina (TTR), la albúmina (que transporta casi el 20% de la T4 porque aunque tiene menos afinidad por la misma, circula en grandes concentraciones en sangre), la prealbúmina transportadora de hormonas tiroideas (TBPA) y sólo menos del 0,05% circula de forma libre (T4 libre). La T3 se une a la TBG, a la TTR y a la albúmina, aunque con menor afinidad. La T3 libre es un 0,3% de la circulante. Debido a la menor afinidad de estas proteínas por la T3, la proporción de T3 que circula libre es más alta que la de T4 libre (0,41%). De la T3 circulante la mayor parte (80%) proviene de la desyodación de la T4 en los tejidos periféricos por la yodotironina-desyodinas. Circula en concentraciones hasta 50 ó 100 veces inferiores a las de T4.

Las concentraciones normales de T4t en el suero humano oscilan entre 50 y 120 ng/mL (5-12 µg/dL) y las de T3t entre 0,65 y 1,70 ng/mL. Pero las fracciones

libres tienen unos valores de 8-18 pg/mL para la T4I y de 3,5-6,5 pg/mL para la T3I, mucho más parecidas entre sí que las fracciones totales.

2.1.3. Desyodación periférica de T4

La acción de las desyodasas, además de la conversión de T4 en la hormona activa T3, transforma la T4 en hormonas inactivas (T3 reversa y diyodotironina T2), evitando así la concentración excesiva de hormonas tiroideas.

Se han caracterizado tres tipos de desyodasas:

- La desyodasa tipo 1 (DI), que se localiza principalmente en la glándula tiroidea, el hígado y el riñón. Desyoda mejor la rT3 que la T4. A ella se atribuye la generación hepática de la mayor parte de la T3 circulante.
- La desyodasa tipo 2 (DII) tiene mayor afinidad por la T4 y se encuentra por lo general en la hipófisis, sistema nervioso central, grasa parda y en otros tejidos (placenta, piel, glándula pineal).
- La desyodasa tipo 3 (DIII) se encuentra en el sistema nervioso central y en la placenta. Su actividad es muy importante en los estadios tempranos del desarrollo, su papel sería proteger los tejidos de concentraciones excesivas de T3.

2.1.4. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

La acción de las hormonas tiroideas es ejercida por sus fracciones libres (fundamentalmente la de T3) ya que son las que pueden atravesar la membrana celular con la ayuda del NTCP (*polipéptido transportador de de Na⁺/taurocolato; del inglés Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide*). En el citoplasma también existen proteínas fijadoras que limitan la fracción libre de la hormona capaz de unirse a sus receptores nucleares específicos, donde actúan como reguladores transcripcionales de diversas proteínas (enzimas y factores de crecimiento entre otros)(10).

El mecanismo principal de acción de las hormonas tiroideas es a nivel genómico, mediante regulación de la expresión génica (11,12). Esta acción es llevada a cabo por la T3, que se une a sus receptores nucleares. Los receptores nucleares de T3 están codificados por dos genes, THRA (Receptor de Hormona Tiroidea Alpha, del inglés *Thyroid Hormone Receptor Alpha*) y THRB (Receptor de Hormona Tiroidea Beta, del inglés *Thyroid Hormone Receptor Beta*), que dan lugar a varias proteínas, de las cuales las que tienen capacidad de unir T3 son TR α 1 (Receptor de Hormona Tiroidea Alfa, del inglés *Thyroid Hormone Receptor Alpha*), TR β 1 (Receptor de Hormona Tiroidea Beta 1, del inglés *Thyroid Hormone Receptor Beta 1*) y TR β 2 (Receptor de Hormona Tiroidea Beta 2, del inglés *Thyroid Hormone Receptor Beta 2*). Estas proteínas son factores de transcripción, con capacidad de inducir o reprimir genes de forma autónoma. La T3 uniéndose a ellas modifica su actividad, cambiando en muchos casos el sentido del efecto transcripcional. Así el apo-receptor (receptor sin hormona), puede reprimir un determinado gen, y el holo-receptor (receptor unido a hormona), induce la transcripción del mismo gen (13,14). Estas acciones están mediadas por la interacción con otras proteínas nucleares, co-represoras o co-activadoras, que tienen la capacidad de modificar la estructura de la cromatina para inhibir o estimular la transcripción respectivamente. Recientemente se han descrito mecanismos de acción adicionales, conocidos como extragenómicos, es decir, que la acción se inicia en un orgánulo celular distinto del núcleo. La T4 es capaz de actuar mediante la interacción con un receptor de membrana, la integrina $\alpha\beta$ 3, activando la cascada de MAP kinasas (proteína kinasa activada por mitógenos, del inglés *Mitogen Activated Protein Kinase*). La T3 tendría también efectos extragenómicos mediante la interacción con TR α o TR β extranuclear y regulación de fosfoinositol 3-kinasa, del inglés *Phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K). Incluso se ha sugerido que la T4 es capaz de unirse a la superficie del receptor nuclear para modular la actividad genómica de la T3. En todo caso, las respuestas extragenómicas son respuestas celulares rápidas, mientras que las genómicas son más lentas y duraderas, y por tanto más relevantes para los procesos de desarrollo.

El paso de las hormonas tiroideas a través de la membrana celular no es, como se ha pensado hasta no hace mucho, mediante difusión facilitada por su

carácter lipofílico. Se han descrito varias familias de proteínas de membrana con capacidad de transportar T4 y T3. Estos mecanismos de transporte tienen un enorme interés fisiopatológico (15). Las principales proteínas transportadoras son el transportador de monocarboxilatos 8 del inglés *Mono Carboxylate Transporter 8* (MCT8 o SLC16A2), el de iones orgánicos, del inglés *Organic Anion Transporting Polypeptide* (OATP1C1 o SLCO1C1), los transportadores de aminoácidos heterodiméricos, del inglés *L-type Amino Acid Transporter 1 y 2* (LAT1 y LAT2) y el cotransportador de Na⁺/taurocolato del inglés *Na⁺/taurocholate polypeptide* (NTCP). El único transportador específico para T4 y T3 es MCT8 y sus mutaciones dan lugar al síndrome de Allan-Herndon-Dudley (16). Es un síndrome de herencia ligada al X, que se diagnostica a los pocos meses de vida, y cursa con retraso global del desarrollo (ausencia de sostén cefálico, hipotonía generalizada con evolución progresiva a tetraplejía espástica, ausencia de adquisición del lenguaje, profundo déficit intelectual) y con frecuencia convulsiones y discinesias paroxísticas. Las alteraciones en receptores y transportadores se engloban actualmente dentro de los síndromes de resistencia a hormonas tiroideas (17).

En situaciones de suficiencia de yodo el control de la función tiroidea es ejercido fundamentalmente por la TSH, producida en la adenohipófisis bajo el influjo estimulador de la hormona liberadora de tirotrópina, del inglés *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH) hipotalámica (Figura1). La concentración plasmática elevada de T3 libre y T4 libre y la somatostatina hipotalámica ejercen un efecto inhibitor sobre la TSH. La concentración plasmática de yoduro también modula la síntesis de hormonas tiroideas. Así en situaciones de deficiencia de yodo se optimiza el recambio de tiroglobulina mediante el aumento de TSH, lo que consigue mantener tasas normales de T3 plasmática y sus efectos metabólicos durante un período limitado de tiempo. En cambio el exceso de disponibilidad de yoduro ocasiona una disminución de su organificación y de la liberación de hormonas tiroideas (10).

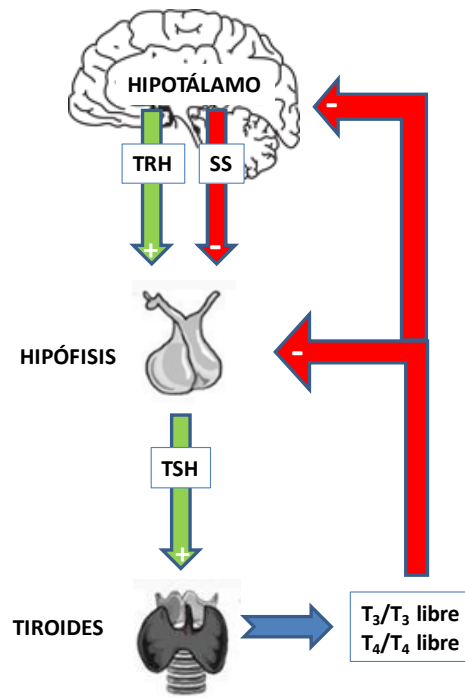


Figura 1. Mecanismos de control de la función tiroidea. Modificado de Martos GA 2014 (10)

2.1.5. Función tiroidea en la madre gestante

En una gestación normal ocurren una serie de cambios tanto metabólicos como hormonales, que alteran la función tiroidea materna, y que deben satisfacer las necesidades materno-fetales durante este período (18).

Debido a la gran fracción de hormona circulante unida a las proteínas séricas, los cambios en las concentraciones de estas proteínas influyen significativamente en las mediciones del total de esta hormona. Los niveles plasmáticos de TBG se elevan durante la gestación, llegando a duplicarse, debido a que los estrógenos maternos estimulan su síntesis y disminuye su aclaramiento renal por cambios en su glucosilación. Alcanza un máximo en la semana 14 de gestación. De esta forma se incrementan los valores de T4 y T3 pero la T4I y T3I permanecen normales durante toda la gestación. Esta situación produce un aumento de la T4 total sérica sobre la semana 10 de gestación que se mantiene hasta el momento del parto (19) (Figura 2).

Los niveles de las otras dos proteínas transportadoras (albúmina y transtiretina) prácticamente no varían (20).

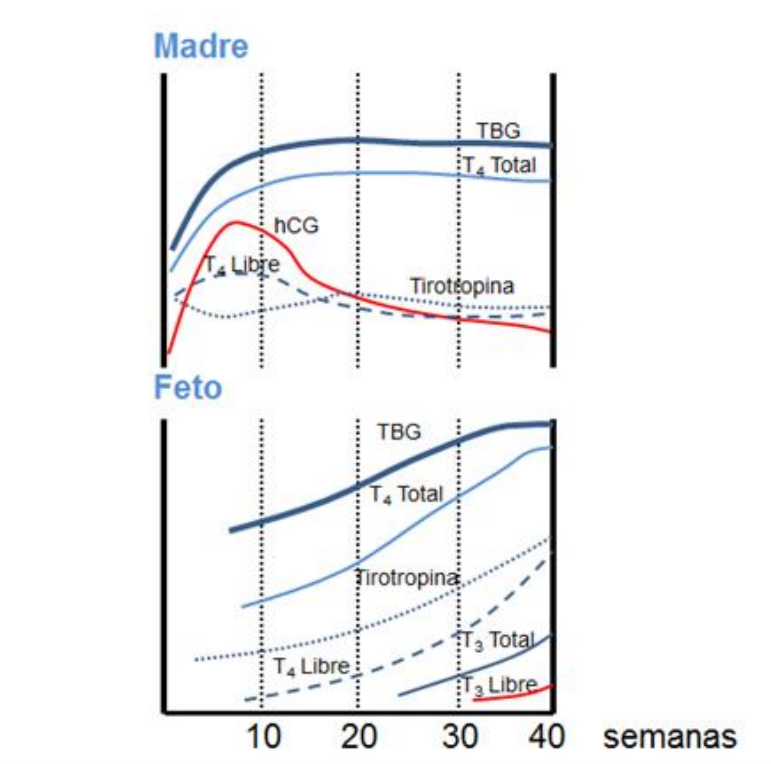


Figura 2. Cambios en la función tiroidea materna y fetal durante el embarazo. Modificado de Burrow GN, 1994 (20)

En la embarazada existe un estado de “pseudohipertiroidismo” ya que la producción de T4 y T3 por el tiroides está aumentada; este aumento de hormonas tiroideas alcanza su máximo en la semana 14, y permanecen elevadas hasta el final del embarazo. También el aumento de la bioactividad de la TSH se refleja en un leve bocio difuso homogéneo en el segundo trimestre de gestación, sobre todo en aquellas mujeres en las que el aporte de yodo es escaso (<50 $\mu\text{g}/\text{día}$); este bocio está inducido por un aumento de TRH, junto con la acción simuladora de TSH (acción *TSH-like*) de la gonadotropina coriónica humana, del inglés *human Chorionic Gonadotropin* (hCG) producida por la placenta (21). La hCG aumenta su concentración sérica tras la fecundación y tiene un ligero efecto estimulador del receptor de la TSH por su homología estructural, ya que comparten la subunidad β . La máxima concentración de hCG se alcanza en el primer trimestre, con un pico máximo a las 10-12 semanas de gestación y hace disminuir proporcionalmente la

TSH en el primer trimestre, con un nadir entre la 7-12 semana de gestación y aumentando ligeramente después.

En la segunda mitad de la gestación la TSH se estabiliza en niveles normales, y sólo si existe un déficit de yodo o patología tiroidea autoinmune, existirá un grado de hiperestimulación tiroidea que se traducirá en un aumento de la misma. Por estas razones se han modificado los rangos de referencia normales para cada trimestre de la gestación, en particular para la TSH y T4I desde el año 2011 (22), y son éstos los que se utilizan en la actualidad para definir el hipotiroidismo en la gestación.

2.1.6. Transporte placentario de hormonas tiroideas

La placenta es un órgano especializado en el paso de nutrientes, gases y productos residuales entre la sangre materna y fetal. Como se indica anteriormente la desyodasa tipo 3, que metaboliza la tiroxina T4, evita el paso excesivo de dicha hormona al feto. La TSH materna no atraviesa la placenta (Figura 3), y las T4 y T3 maternas lo hacen en pequeñas fracciones, ya que están presentes en la cavidad celómica embrionaria en el primer trimestre de gestación (23). TRH, yodo, Inmunoglobulina Estimulante del Tiroides, del inglés *Thyroid Stimulating Inmmunoglobulin* (TSI) y fármacos como propiltiouracilo, metimazol y bloqueantes beta adrenérgicos cruzan la placenta. Los anticuerpos maternos de tipo IgG pueden atravesar libremente la barrera placentaria.

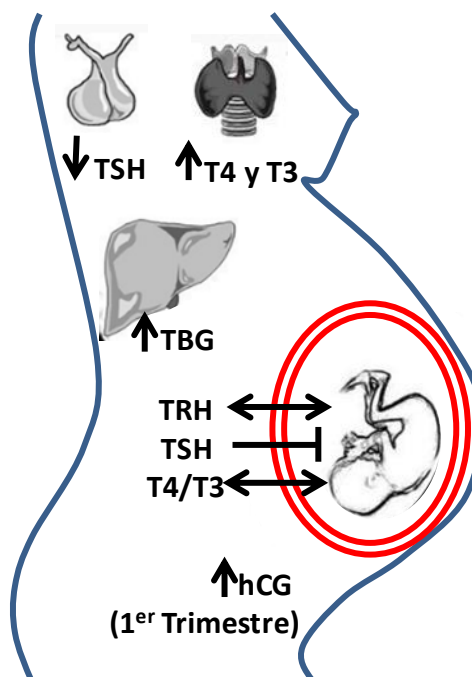


Figura 3. Paso transplacentario de hormonas tiroideas y cambios en la función tiroidea durante la gestación. Modificado de Martos GA, 2014 (10)

El paso de T4 materna a través de la placenta al embrión o feto está regulado por la desyodasa placentaria tipo III, cuya actividad enzimática es independiente de la función tiroidea materna y funciona como un “protector” del posible paso excesivo de T4 materna a los tejidos fetales, para evitar sus consecuencias nocivas. En el primer trimestre la pequeña cantidad de T4 que escapa la inactivación placentaria representa la única fuente de hormona tiroidea en el feto (24).

El factor limitante para la concentración de hormonas tiroideas fetales es la concentración de T4 materna. La hipotiroxinemia materna provoca un menor paso de T4 de la madre al feto, y por tanto una hipotiroxinemia fetal, que conlleva una disminución de T3 libre a nivel del cerebro fetal (por acción de la desyodasa tipo II) y esto provoca alteraciones de la migración neuronal y de la formación adecuada de la estructura cortical fetal (13,20,23,25).

2.1.7. El yodo en la gestación

El yodo es un micronutriente esencial, indispensable para la vida. Sin él no se pueden sintetizar las dos hormonas tiroideas T4 y T3.

Como se ha mencionado anteriormente durante la gestación se produce un incremento en el volumen de la glándula tiroidea materna por hiperplasia glandular ya que la secreción de hormonas tiroideas se incrementa un 50% en relación a la del estado pregestacional. Este incremento de la producción de hormonas tiroideas, junto con el aumento del aclaramiento renal de yodo (por la elevación fisiológica del filtrado glomerular que acontece durante la gestación), conllevan un aumento del 50% de los requerimientos de yodo durante este periodo. Además a partir del segundo trimestre de gestación se inicia el paso transplacentario de yodo hacia el feto contribuyendo a la disminución de las concentraciones maternas del mismo.

En situaciones de deficiencia crónica de yodo las madres gestantes no son capaces de compensar el aumento de necesidades propias del embarazo, y si no se corrige este déficit de yodo conduce a hipotiroidismo materno y fetal, bocio y deterioro de la función neurológica fetal. Las consecuencias dependerán del momento del desarrollo y de la severidad del hipotiroidismo (26). Al avanzar la gestación y aumentar las necesidades de yodo, la glándula pondrá en marcha mecanismos ahorradores de yodo, como la secreción preferencial de T3 (que necesita menos yodo, sólo tres moléculas) y la disminución de la secreción de T4 con aumento del cociente T3/T4. Si el déficit se prolonga en el tiempo aumentarán los niveles de TSH y el volumen de la glándula tiroidea, pudiendo aparecer bocio en la gestante. Los niveles de tiroglobulina también aumentan, para disponer de suficiente sustrato para la síntesis de T4. En las situaciones de carencia crónica de yodo, las madres tienen concentraciones muy bajas de T4, aunque sean normales las de T3. En esta situación, los embriones y fetos son deficientes en T4 a lo largo de toda la gestación.

Las deficiencias neurológicas provocadas por el déficit de yodo materno son más graves que las que resultan de un hipotiroidismo congénito esporádico del feto. Estas deficiencias se inician en el primer trimestre de la gestación. El tiroides fetal no puede compensar la falta de T4 y T3 al no disponer de yodo, afectándose de forma grave e irreversible el desarrollo cerebral. Solo la profilaxis con yodo administrado antes del comienzo de la gestación y durante todo el embarazo es efectiva. Debe controlarse la ingesta de yodo, con análisis de yoduria seriados, en la mujer embarazada y durante la lactancia, recomendándose una ingesta mínima

de 250-300 µg al día para que la tiroxinemia materna sea normal y a síntesis hormonal por el tiroides fetal, así como su acumulación en la glándula antes del nacimiento y durante el período posnatal sean adecuadas (27,28). En la tabla 1 se recogen las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) respecto a la ingesta de yodo en cada etapa de la vida.

Edad	Ingesta de yodo diaria
Niños 0-5 años	90 µg
Niños 6-12 años	120 µg
Adultos >12 años	150 µg
Embarazo	250 µg
Lactancia	250 µg

Tabla 1. Recomendaciones de la OMS para la ingesta diaria de yodo

En áreas deficientes en yodo estudios controlados han demostrado que la suplementación con yodo antes o durante las primeras semanas de gestación elimina la incidencia de cretinismo, aumenta el peso al nacimiento, reduce las tasas de mortalidad infantil y perinatal y generalmente mejora el desarrollo intelectual hasta en un 20% (29–31).

La OMS considera que la ingesta de yodo para la población en general es óptima si las medianas de yoduria están entre 100 y 199 µg/L. Para las gestantes considera que la ingesta de yodo es adecuada si las medianas de yoduria superan los 150 µg/L.

Los últimos informes de la OMS y del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF del inglés *United Nations International Children's Emergency Fund*) (32) consideran que la población española tiene una adecuada ingesta de yodo. Esta afirmación se basa en los estudios realizados en distintas comunidades autónomas (Asturias, Valencia, Alicante, Cataluña, País Vasco, Málaga, Cádiz,

Almería, Madrid, Barcelona) en los que se observó que las medianas de yoduria en la población general eran superiores a 100 µg/L. El aumento de consumo de sal yodada ha sido el factor más importante que ha influido en este cambio (33–35).

Aunque la situación con respecto a la ingesta de yodo parece estar mejorando en Europa en general y en España en particular, en algunos estudios recientes en el norte de España se evidencia que la mayoría de las embarazadas no alcanzan los niveles recomendados de ingesta de yodo en la gestación, porque tienen unas medianas de yoduria inferiores a 150 µg/L (36–38) que es el punto de corte por encima del cual la OMS considera que las gestantes tienen una adecuada ingesta de yodo. Sólo un 14.4% de las gestantes en el primer trimestre y el 26.8% en el segundo trimestre tienen concentraciones de yodo en orina entre 150 y 249 µg/L.

Las recomendaciones de los organismos internacionales y comités de expertos OMS, UNICEF, ICCIDD (*International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders*) abogan por el consumo habitual de sal yodada y la administración de un suplemento extra en embarazadas y lactantes (32,39–41). La recomendación actual de la *Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)* durante la gestación y la lactancia es administrar un suplemento de yodo de al menos 150 µg al día en forma de comprimidos de yoduro potásico. Así se recoge en el *Manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de yodo en España* (42), firmado por representantes de las principales sociedades científicas del país implicadas en este tema.

En cuanto a los aportes de yodo las mujeres en edad fértil deben tener una ingesta media de yodo de 150 µg al día, utilizando sal yodada. Es importante lograr un buen aporte de yodo previo al embarazo para que los depósitos sean adecuados. Tras el inicio de la gestación se debe aumentar en seguida la ingesta a 250 µg al día, sin exceder los 500 µg al día, y mantener esta dosis durante el embarazo y la lactancia. Para lograr esta ingesta es necesario tomar una vez al día un complejo polivitamínico durante la gestación con 150 µg de yodo. Durante la lactancia es necesario mantener los mismos aportes de yodo para evitar el déficit en el recién nacido y durante el primer año de vida (43–45).

El exceso de yodo en el periodo neonatal puede bloquear la función tiroidea en el recién nacido, al producir el efecto Wolf Chaikoff, puesto que inhibe la yodación de la TG y disminuye la síntesis de hormonas tiroideas, con el consiguiente aumento de la secreción de TSH. Es bien conocida la afectación tiroidea por la administración de antisépticos con yodo, que puede provocar hipotiroidismo transitorio en el recién nacido (46). La hipofunción tiroidea en el feto y neonato, sobre todo cuando éste es prematuro, puede dar lugar a defectos irreversibles en la maduración cerebral. Las cantidades de yodo que pueden ser nocivas son de 100 a 1000 veces superiores a las que se ingieren. Se relacionan invariablemente con el uso de medicaciones, de antisépticos yodados (por ejemplo, povidona yodada) y de medios de contraste radiológicos (empleados en cateterismos, estudios digestivos). El recién nacido a término y especialmente el pretérmino, absorben con gran avidéz el yodo transcutáneamente, incluso con piel íntegra, por lo que los compuestos yodados (como el antiséptico povidona yodada) no deben ser utilizados en las primeras semanas de vida (47).

2.1.8. Efecto de las hormonas tiroideas en el desarrollo

Las hormonas tiroideas ejercen acciones importantes durante el desarrollo del ser humano, afectando a distintos tejidos, en especial al cerebro, siendo esenciales para el desarrollo neurológico del feto (13,48,49). Regulan procesos como la multiplicación y migración neuronal, mielinización, proliferación dendrítica y sinaptogénesis (50), y la deficiencia de hormona tiroidea durante el desarrollo se ha asociado a importantes secuelas neurológicas y a retraso mental grave. El receptor nuclear de T3 aparece en el cerebro fetal humano a partir de la semana 10, aumentando su concentración rápidamente hasta la semana 18. Este período es crítico para la proliferación y migración de los neuroblastos (13).

En el desarrollo cerebral fetal se reconocen 3 etapas, respecto a la influencia de las hormonas tiroideas (Figura 4):

1. La primera etapa ocurre antes del comienzo de la síntesis fetal de hormonas tiroideas, alrededor de la semana 16 a la 20 postconcepcional. Durante este periodo las hormonas tiroideas son de procedencia exclusivamente materna,

dato que el tiroides fetal empieza a sintetizar significativamente hormonas tiroideas a partir de la semana 20 de gestación (13,25,51–53). En esta etapa las hormonas tiroideas influyen en la proliferación y migración de las neuronas en la corteza cerebral, el hipocampo y la eminencia media.

2. La segunda etapa ocurre en la segunda mitad de la gestación, a partir de las 20 semanas, cuando empieza la función tiroidea fetal. En este momento la influencia hormonal depende tanto de la madre como del feto. Una adecuada función tiroidea contribuye a la síntesis y migración neuronal, crecimiento axonal, proliferación dendrítica y el inicio de la diferenciación glial y de la mielinización (50).

3. La tercera etapa ocurre en el periodo neonatal y postnatal, cuando la hormona tiroidea está totalmente derivada del niño, y es crítica para una correcta maduración. Durante este periodo las hormonas tiroideas influyen en la migración celular en el hipocampo, cerebelo y corteza cerebral y continúa la diferenciación glial y la mielinización (25,49–53).

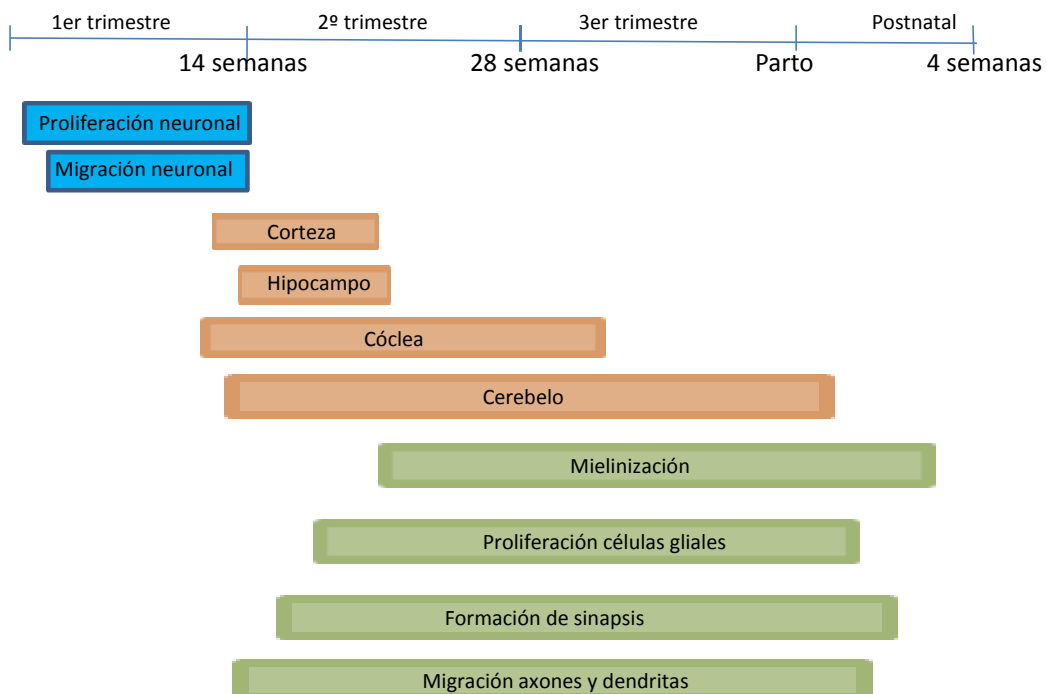


Figura 4. Influencia de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral fetal. Modificada de Williams, G. Journal of Neuroendocrinology 20, 784-794.

2.1.8.1. Función tiroidea en el feto

Las hormonas tiroideas son cruciales para el crecimiento y el desarrollo neurocognitivo e imprescindibles para el desarrollo cerebral del niño durante la etapa pre y postnatal. La glándula tiroidea es la primera glándula endocrina en aparecer durante el desarrollo embrionario (54) y deriva del tubo digestivo. Hacia las 7 semanas la glándula alcanza su posición definitiva en la parte anterior del cuello; pesa entonces 1-2 mg. A partir de las 12 semanas empieza a aumentar de peso rápidamente y después de las 12-14 semanas empieza a concentrar yodo, coincidiendo con la aparición de la estructura folicular y los espacios centrales que contienen coloide. El contenido de yodo de la glándula aumenta según el peso fetal y la edad gestacional, y continúa después del nacimiento, hasta alcanzar la cantidad de 10 mg de yodo en el adulto, unas 200 veces más que la cantidad de yodo tiroideo neonatal (0,05 mg).

La concentración de hormona tiroidea es baja en el feto en la primera mitad de la gestación; durante este tiempo el feto depende totalmente de la hormona tiroidea materna. Su aporte al feto es controlado por la placenta y por el estado tiroideo de la madre. La secreción de hormonas yodadas por el tiroides fetal comienza a partir de la mitad de la gestación, cuando madura el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (55,56). La hipófisis empieza a desarrollarse a las 18-22 semanas, y hay un brusco aumento tanto de TSH como de T4 circulantes. La T3 tiene niveles bajos durante toda la vida fetal y aumenta durante el tercer trimestre (57).

En los fetos normales las concentraciones de TSH, TBG y hormonas tiroideas aumentan progresivamente durante la vida intrauterina. Las concentraciones de TSH son siempre altas comparadas con los valores del adulto (no gestante). Las concentraciones de TBG alcanzan niveles de adulto al final de la gestación. Mientras las concentraciones de T4 total y T4 libre alcanzan niveles de adulto sobre las 36 semanas de edad gestacional, T3 total y T3 libre permanecen siempre por debajo de los niveles de adulto.

El feto tiene el control hipofisario de su función tiroidea mediante la TSH fetal desde la semana 20 de gestación, pero ya antes del comienzo de la síntesis de hormonas tiroideas fetales puede encontrarse en los tejidos y fluidos del embrión

(también en el cerebro fetal) niveles bajos de T4 y T3, debido a la transferencia placentaria de discretas cantidades de T4 y T3 (58,59). Los niveles fetales de T3 y T4 se correlacionan con la T4 materna (más que con la T3 materna) (60). Estas hormonas tiroideas suministradas por la madre en las primeras semanas de vida son útiles al feto para la etapa más crítica del desarrollo cerebral (10-12 semanas). En estas primeras semanas incluso una hipofunción tiroidea leve materna se asocia a mayor riesgo de daño neurológico, retraso madurativo y disminución del cociente intelectual del niño (53,61). A pesar de la importancia crítica de las hormonas tiroideas en múltiples órganos, especialmente el sistema nervioso, la mayoría de los fetos con hipotiroidismo congénito tienen una apariencia normal al nacimiento. El feto hipotiroideo parece estar protegido al menos en parte por la transferencia placentaria de hormonas tiroideas; se demuestra la presencia de T4 en sangre de cordón en recién nacidos que no pueden sintetizar T4. Así, aunque desde la semana 22-24 el feto empieza a sintetizar hormonas tiroideas, las hormonas tiroideas maternas son imprescindibles hasta el final del embarazo (54).

Cuando la disfunción tiroidea materna ocurre durante la vida fetal y/o perinatal, las alteraciones estructurales y funcionales del SNC son irreversibles. Las situaciones mejor conocidas, pero no las únicas, en las que se encuentran una relación causal entre función tiroidea deficiente y daño del SNC, son la deficiencia de yodo y la hipotiroxinemia materna. Además, como las necesidades de hormonas tiroideas aumentan a lo largo del embarazo, las mujeres gestantes que al inicio del embarazo sólo tenían autoinmunidad positiva con normofunción tiroidea o hipotiroidismo subclínico pueden evolucionar durante el embarazo a presentar hipotiroidismo franco (62), por lo que deben ser vigiladas estrechamente. Aunque las concentraciones circulantes de T4I son el principal determinante de la regulación de T4 y T3, otros factores como la expresión y función de los receptores de la hormona tiroidea (TR) pueden modular la acción de la hormona tiroidea a nivel tisular (63,64).

2.1.8.2. Función tiroidea en el recién nacido

En el recién nacido a término ocurren cambios significativos en la función tiroidea tras el nacimiento. A los 30 minutos de vida se registra un aumento de TSH (más de 60-100 mU/L) y desciende en los días siguientes llegando a valores inferiores a los 10-20 mU/L a las 48 horas de vida (65). El aumento de niveles de TSH parece estar relacionado con la exposición al frío ambiental tras el momento del nacimiento. Esta elevación de TSH estimula la producción de T4 y T3 en la glándula tiroidea.

Los valores de TSH y T4I son superiores en el primer mes y van bajando gradualmente en el primer año hasta alcanzar los valores adultos hacia los 12 meses (66).

En el recién nacido suceden cambios dinámicos en la función tiroidea, con elevación de la TSH tras el nacimiento y disminución en los primeros días de vida. Según algunos autores (45,67) una TSH mayor de 5 mU/L a partir del 1º mes (analizada con métodos de 3ª generación) se considera sospechosa y debe realizarse seguimiento al niño. Las concentraciones de TSH y T4 séricas van disminuyendo gradualmente hasta los valores del adulto. La definición de hipotiroidismo subclínico varía entre los diferentes autores; algunos con criterios restrictivos, consideran patológicas, a partir del 1º mes de vida, cifras de TSH entre 5-10 mU/L con T4I o T4t normal, mientras otros usan unos criterios menos estrictos, incluso sin límite de TSH siempre que la T4t y T4I sean normales.

Los niños difieren de los adultos en las causas, la historia natural de la patología tiroidea, y las consecuencias de la alteración de la función tiroidea. Teniendo en cuenta el importante papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral especialmente en los 3 primeros años de vida, y en el crecimiento hasta el cierre de las epífisis en la adolescencia, a la hora de tomar la decisión de tratar o no tratar han de ser valoradas todas estas cuestiones.

Según Lazar en los niños el hipotiroidismo subclínico (TSH >5,5-10 mU/L) se normaliza en >70% de los pacientes a los dos meses del diagnóstico, y persiste una alteración leve en la mayoría del 20% de los restantes al ser controlados de

nuevo a los 5 años, pero raramente empeora (45,68). No hay estudios que analicen el impacto del hipotiroidismo subclínico en el desarrollo neuropsicológico de los niños por debajo de los 3 años. En los niños mayores la evidencia de asociación entre el hipotiroidismo subclínico y el retraso del desarrollo neuropsicológico es inconsistente. Se necesitan estudios de calidad examinando el efecto del tratamiento del hipotiroidismo subclínico en los niños.

En los niños la prevalencia de hipotiroidismo subclínico es menor del 2%. En los últimos años se están detectando con mayor frecuencia elevaciones leves de la TSH en el cribado neonatal debido en parte a cambios en el umbral de detección en algunos centros y en los criterios utilizados para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. En la mayoría de los casos se trata de una hipertirotropinemia transitoria. Se observan con más frecuencia en prematuros (menores de 36 semanas), pequeños para edad gestacional, nacidos de fertilización in vitro, niños con síndrome de Down y más raramente por defectos genéticos del receptor de TSH o anomalías morfológicas de la glándula (45). También según algunos autores los nacidos de embarazo gemelar monocigótico (la mezcla de sangre puede enmascarar un resultado anormal), cardiópatas, neonatos que ingresaron en UCI, que recibieron dopamina y amiodarona; que recibieron sobrecarga de iodo por desinfectantes o contrastes yodados, y los hijos de madre con hipotiroidismo autoinmune (45,69). En ellos algunos autores recomiendan hacer una 2ª determinación de las pruebas metabólicas a los 15 días de vida (2,4). Otros autores no recomiendan considerar el ser hijo de madre con hipotiroidismo autoinmune como un factor de riesgo para disfunción tiroidea transitoria (70–73). En cualquier caso no hay evidencias claras sobre la repercusión del hipotiroidismo subclínico neonatal en el neurodesarrollo o en el crecimiento del niño (45).

En los lactantes mayores de un mes en los que no se haya normalizado la TSH, se debe confirmar en sangre (TSH y T4I) y poner tratamiento con levotiroxina hasta los 3 años. A partir de esta edad se puede intentar retirar el tratamiento con levotiroxina para valorar si es el hipotiroidismo es transitorio o permanente. Si la TSH sigue elevada se recomienda hacer pruebas de imagen para completar estudio (45). La decisión de tratar o no tratar debe ser tomada después consensuarlo con los padres.

La lactancia materna no está contraindicada en ningún tipo de disfunción tiroidea ni tratamiento tiroideo materno, salvo el yodo radioactivo (69), aunque hace algunos años se recomendaba no dar suspender la lactancia materna en los casos de enfermedad tiroidea autoinmune para evitar el paso de anticuerpos antitiroideos de la madre al recién nacido a través de la leche materna.

Cribado neonatal de hipotiroidismo congénito

El cribado neonatal de hipotiroidismo congénito, donde se determina la TSH, se realiza a las 48 horas de vida, porque de esta manera es posible distinguir entre el ascenso fisiológico y el anormal de TSH. La T3 y T4 aumentan acompañando a la TSH, y se mantienen en cifras altas durante el primer mes de vida y aún durante los 2-4 meses siguientes.

En la primera semana de vida los niveles de T4 alcanzan concentraciones mayores que en cualquier otro momento de la vida. Los niveles de T3 continúan elevándose en los primeros 28 días, como consecuencia de la estimulación directa de la TSH, de la expresión postnatal aumentada a la desyodasa D1 activada y la pérdida de desyodasa D3 placentaria (74).

En todo recién nacido debería tomarse una muestra para cribado neonatal de hipotiroidismo congénito antes del alta de la maternidad, entre las 48 horas y los 4 días de vida (idealmente entre las 48 y las 60 horas). Las muestras tomadas en las primeras 24-48 horas de vida pueden mostrar resultados falsamente positivas por elevaciones de TSH fisiológicas. Aún así el screening antes del alta hospitalaria o antes de una transfusión es preferible a perder un resultado de hipotiroidismo. Podemos encontrar resultados falsos negativos en recién nacidos en estado grave o después de una transfusión. Las muestras deben ser tomadas en la forma y cantidad adecuada.

El resultado del cribado tiroideo debe ser comunicado rápidamente al médico o al hospital que conste en el papel de filtro remitido al centro de cribado. El resultado del cribado debería incorporarse a la historia clínica del paciente; algunos laboratorios registran los resultados del cribado en sangre (un valor que equivale aproximadamente a la mitad de la concentración en suero, debido al hematocrito

alto de los recién nacidos, en general superior al 50%), aunque es recomendable que se registren los resultados en suero.

Se considera que cualquier niño con una concentración de T4 baja y una concentración de TSH mayor de 40 mU/L tiene hipotiroidismo primario. Estos niños deben ser examinados inmediatamente y realizar otra prueba en suero para confirmar el diagnóstico. El tratamiento debería ser iniciado tras extraer la muestra de confirmación, pero antes incluso de tener el resultado. Cuando la concentración de TSH es elevada pero menor de 40 mU/L, debe obtenerse otra muestra de papel de filtro, para un segundo cribado neonatal. 10% de los niños con hipotiroidismo congénito tienen valores de TSH entre 20 y 40 mU/L. Es importante utilizar valores normales según la edad. El rango de referencia de TSH para el momento más frecuente de reevaluación de TSH (entre la 2ª y la 6ª semanas de edad) es 1.7-9.1 mU/L (75,76).

Valores de T4 normales y TSH elevados (hipertirotropinemia)

La hipertirotropinemia se caracteriza por concentraciones elevadas de TSH y de T4 y T4I normales. Su etiología es probablemente heterogénea, y puede ser una anomalía tiroidea permanente o transitoria, o un retraso en la maduración del eje hipotálamo-hipofisario. Las mutaciones inactivadoras del TSHR provocan hipotiroidismo leve (subclínico) en el periodo neonatal. La incidencia de hipertirotropinemia e hipotiroidismo congénito es mayor en niños con síndrome de Down. En ocasiones la hipertirotropinemia neonatal transitoria persiste hasta los 10 años de edad.

Existe una gran controversia respecto a la necesidad de tratamiento en estos casos. No existen muchos estudios a largo plazo para evaluar el desarrollo cognitivo de estos pacientes. La concentración de TSH es el indicador más sensible de que el eje hipotálamo-hipofisario está registrando menos T4 de lo que el organismo “percibe” como adecuado. La mayoría de los médicos considerarían una TSH basal persistente mayor de 10 mU/L después de las 2 semanas de edad como patológica, por tanto, si la elevación de TSH persiste, el niño debería ser

tratado. Si se decide no tratar a estos pacientes debe realizarse un control de T4I y TSH en 2-4 semanas, y tratar si la concentración de TSH no se ha normalizado.

El manejo de los niños con elevaciones de TSH entre 6 y 10 mU/L que persisten después del primer mes de vida es aún más controvertido, ya que las concentraciones de TSH son más elevadas en los primeros meses de vida que posteriormente. Por tanto, utilizando los rangos de referencia de adultos para la TSH estaríamos tratando muchos niños eutiroideos. Por tanto, si se toma la decisión de tratar debe pararse el tratamiento a los 3 años para hacer una reevaluación.

Valores de T4 disminuidos y de TSH normal (hipotiroxinemia)

Los niños con T4 baja y TSH normal (3-5% de los neonatos) pueden tener insuficiencia tiroidea. Este patrón puede resultar de inmadurez hipotalámica, (sobre todo en niños prematuros, alrededor del 12% de todos los recién nacidos), enfermedades graves (tratamiento con dopamina, glucocorticoides), deficiencia de TBG (1 de 5000 neonatos), hipotiroidismo central (1/25000-50000 neonatos), hipotiroidismo primario con retraso en la elevación de TSH (1/100000 neonatos).

Las concentraciones de T4 y T4I en prematuros son más bajas que en los nacidos a término, pero las concentraciones de TSH son comparables a los nacidos a término. Las concentraciones de TBG son sólo ligeramente menores en los nacidos pretérmino, y no influyen en el grado de hipotiroxinemia. Por tanto la T4I no suele ser tan baja como la T4 total.

Si se aprecian alteraciones faciales, hipoglucemia, micropene, anomalías visuales, hay que valorar la posibilidad de que se trate de una anomalía hipotálamo-hipofisaria, que podría provocar hipotiroidismo central. La displasia septo-óptica puede manifestarse como hipotiroidismo central (se describen mutaciones del gen HESX-1 en la displasia septo-óptica). En el caso de déficits múltiples de hormonas hipofisarias debemos estudiar las mutaciones en los genes PROP1, LHX3 y POU1F1.

La deficiencia aislada de TRH puede provocar disminución de T4 y concentraciones normales o disminuidas de TSH. El hipotiroidismo central debe sospecharse en casos de T4, T4I y TSH disminuidas. Se han identificado mutaciones en la subunidad β de TSH, del gen TRH y del gen del TSHR. La hipoxia puede también provocar deficiencias congénitas de TSH y hormona de crecimiento.

No existe un consenso claro sobre el seguimiento adecuado de estos pacientes. En general se ha decidido no tomar medidas activas sino un seguimiento hasta que los valores de T4 sean normales.

Es importante tener en cuenta el método de análisis empleado para poder comparar los valores de nuestro laboratorio con los valores de referencia más adecuados. Los rangos son muy amplios según las series, y en algunos casos discordantes. En algunos estudios no se hace referencia al método utilizado para establecer los valores de referencia. A continuación se muestra una tabla que recoge los principales estudios de los que disponemos en la actualidad para valorar la función tiroidea en la edad pediátrica (tabla 2).

Autores/Método	TSH (mU/L)	T4I (pmol/L)	T4I (ng/dl)
Kapelari 2008/ Advia Centaur			
0-1 mes	0,70-18,10	8,50-30,50	0,66-2,36
1-12 meses	1,12-8,21	9,17-25,28	0,71-1,96
1-5 años	0,80-6,26	10,45-22,35	0,81-1,73
Hübner 2002/ Advia Centaur			
1-15 días	0,13-9,23	10,8-26,8	0,83-2,08
1-12 meses	0,3-5,88	11,4-20,9	0,88-1,62
2-3 años	0,42-4,79	11,4-19,0	0,88-1,47
Ares 2009 / ?			
1-3 días	<2,5-17,4	26-63,1	2,02-4,90
1-12 meses	0,6-10,0	12,0-33,0	0,93-2,56
1-3 años	0,6-6,3	10,0-28,0	0,77-2,17
Kratzsch 2008/ Elecsys 2010 Roche			
1-6 días	0,71-57,2	10,9-34,5	0,84-2,68
7-90 días	0,99-10,9	12,7-30,0	0,98-2,33
3-12 meses	0,61-10,7	12,3-23,5	0,95-1,82
1-3 años	0,60-5,80	13,9-21,4	1,08-1,66
Rodríguez Hierro 2000 / ?			
1-4 días	1,0-39,0	28-68	2,17-5,28
7-30 días	1,7-9,1	12,0-30,0	0,93-2,33
1-12 meses	0,80-8,20	10,0-23,0	0,77-1,78
1-3 años	0,7-5,7	10,0-27,0	0,77-2,09
Audí 2009 / ?			
3 días	1,6-11,4	21,7-52,6	1,68-4,08
4-30 días	*-3,4	15,3-32,1	1,18-2,49
1-6 meses	*- 8,8	7,9-31,6	0,61-2,45
6 meses - 4 años	*- 5,5	11,4-24,0	0,88-1,86
Grüters 2003 / Immulite			
8 - 15 días	1,8-7,9	18,0-63,0	1,39-4,80
1 mes- 3 años	0,6-4,1	11,0-27,0	0,85-2,09
4 - 6 años	0,5-2,9	13,0-24,5	1,01-1,90
6- 13 años	0,8-3,1	8,5-22,5	0,66-1,74

Tabla 2. Valores de TSH y T4L según edad y método

* Límite inferior omitido

C. Función tiroidea en los recién nacidos pretérminos

En los niños prematuros podemos encontrar alteraciones de la función tiroidea, con mayor frecuencia cuanto menor sea la edad gestacional y cuanto mayor sea la patología neonatal concomitante. La mayoría presentan una etapa con concentraciones bajas de T4 y T4I, lo que se conoce como “hipotiroxinemia de la prematuridad”. El estrés de la transición a la vida extrauterina se añade a la inmadurez del sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides. En comparación con el neonato a término, la producción de TRH por el hipotálamo se encuentra relativamente reducida, y la respuesta de la glándula tiroidea a la TSH no está todavía madura; la capacidad de las células foliculares del tiroides para yodar la tiroglobulina es ineficaz, y la capacidad para convertir la T4 en T3 activa está disminuida, tanto en la glándula como en los tejidos extratiroides. La síntesis hepática de TBG también se encuentra relativamente baja. Por tanto, después del nacimiento los niños prematuros tienen concentraciones circulantes de T4 y T4I bajas, así como de T3 y T3I. Al nacer prematuramente el feto se ve privado antes de tiempo tanto del yodo como de las hormonas tiroideas que le llegaban de la madre, y tiene que hacer frente a sus necesidades a costa de un aumento de la secreción de hormonas por su propio tiroides. Así, cuanto más inmadura sea su glándula tiroides, menores serán las probabilidades de que su síntesis de T4 sea adecuada a sus necesidades.

Además el recién nacido prematuro se encuentra sometido frecuentemente al efecto de múltiples drogas, como dopamina, fenobarbital, glucocorticoides, furosemida, heparina, que disminuyen la secreción o aumentan el metabolismo de las hormonas tiroideas.

Actualmente existen estudios que demuestran que las alteraciones tiroideas del prematuro podrían tener efectos negativos en el desarrollo del SNC. En los últimos 20 años se han dado a conocer resultados de estudios basados en la administración de L-tiroxina a recién nacidos prematuros, valorando si dicho tratamiento podría disminuir la mortalidad o evitar las consecuencias negativas de la hipotiroxinemia neonatal a largo plazo, y parece que existiría un claro efecto

beneficioso en los niños prematuros nacidos con menos de 27 semanas de gestación.

En el caso de un neonato en estado crítico o prematuro la muestra de cribado neonatal para hipotiroidismo debería ser obtenida a los 7 días de edad (teniendo en cuenta que las muestras recogidas después del 4º día de vida no son adecuadas para el screening de hiperplasia adrenal congénita o enfermedad metabólica). En algunos programas de screening neonatal las muestras se recogen en dos tiempos: a las 48-60 horas de vida y a las 2 semanas de vida. Algunos grupos recogen una incidencia de hipotiroidismo congénito en la segunda muestra de 1 de cada 30000 recién nacidos, lo que supone alrededor de un 10% de los casos de hipotiroidismo congénito. Estos niños suelen ser de recién nacidos de bajo peso o de muy bajo peso (RNBP o RNMBP), que pueden tener elevaciones de TSH leves o tardías. No es bien conocido si en estos casos se trata de hipotiroidismo transitorio o permanente. Algunos tienen disgenesias tiroideas (ectopia, aplasia, hipoplasia), otros aumento de la captación y del tamaño tiroideo, lo que sugiere dishormonogénesis (77,78). Por tanto se deben fomentar las medidas terapéuticas y de monitorización de la función tiroidea en todos los niños prematuros (79,80).

Por todas estas razones los recién nacidos prematuros de menos de 37 semanas de edad gestacional han sido excluidos de este estudio, y podrían ser considerados en estudios posteriores en este sentido.

2.2 Tiroiditis Crónica Autoinmune

2.2.1 Fisiopatología

La enfermedad de Graves (EG) y la Tiroiditis Crónica Autoinmune (TCA) son las dos entidades principales en la enfermedad autoinmune del tiroides (EAT). En su patogenia intervienen factores genéticos (genes relacionados con antígenos tiroideos, genes relacionados con la inmunidad), y factores ambientales. La Tiroiditis Crónica Autoinmune (TCA) o Tiroiditis de Hashimoto (TH) es la tiroidopatía autoinmune más frecuente.

Ambas entidades se caracterizan por la infiltración del tiroides por linfocitos B y T. Una agresión específica inicial, todavía no perfectamente conocida, pone en marcha la proliferación linfoide y la liberación de mediadores que provocan la apoptosis celular y la producción de anticuerpos antitiroideos específicos contra antígenos tiroideos. Ambas enfermedades son distintas desde el punto de vista clínico. En la EG la infiltración linfocitaria lleva a una producción de anticuerpos que estimulan el TSHR y se manifiesta clínicamente con hipertiroidismo. Por el contrario la TCA se caracteriza por la apoptosis celular de las células tiroideas, con una pérdida progresiva de la función glandular y por tanto con una clínica de hipotiroidismo. Pero no es excepcional que ambas patologías se den de forma sucesiva, coincidiendo en el mismo paciente en diferentes momentos evolutivos (81). Esto sugiere una etiopatogenia compartida, aunque con un resultado clínico divergente (1,82).

Se admite que en la EAT juega un papel determinante la predisposición genética, ya que estudios en gemelos homocigotos muestran hasta un 55% de concordancia en la TCA. Se encuentran anticuerpos AcTG y AcTPO en hasta un 30-50% de familiares de primer grado, con mayor penetrancia en mujeres (83). En la mayoría de los casos se supone una herencia compleja, con interacción de varios genes en su patogenia, salvo algunos cuadros sindrómicos relacionados con mutaciones del gen regulador autoinmune AIRE, del inglés *Autoimmune Regulator*) o de FOXP3. Otros genes que pueden estar relacionados con la susceptibilidad a padecer EAT son: TSHR, TG, HLA, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, IL2RA (84,85).

Algunos factores ambientales se relacionan con la aparición de EAT (86,87) como el yodo (posible efecto inflamatorio directo) (88), el tabaco (multiplica por 3 el riesgo de EG, y parece disminuir el riesgo de hipotiroidismo), la deficiencia de selenio, la radiación externa, el estrés (aumenta el riesgo de EG) (89) o las infecciones (por *Yersinia enterocolitica*, virus de la hepatitis C, *Toxoplasma gondii*)(90). Hay resultados contradictorios acerca de la importancia de la vitamina D en la patogenia de la EAT(91); en publicaciones recientes se sugiere que la administración de suplementos de vitamina D en pacientes con patología tiroidea

autoinmune puede tener un efecto beneficioso al reducir los niveles de ActPO (92).

Con la “hipótesis de la higiene” se propone que la ausencia de infecciones podría favorecer la aparición de enfermedades autoinmunes. En estudios realizados en poblaciones cercanas se comprueba menor frecuencia de anticuerpos antitiroideos en las poblaciones de menor nivel socioeconómico.

Respecto a la relación entre ingesta de yodo y autoinmunidad tiroidea los datos son contradictorios. Algunos estudios documentan un aumento de las concentraciones de anticuerpos antitiroideos en áreas con ingesta de yodo excesiva, pero otros no encuentran tal asociación. Sin embargo la ingesta de grandes cantidades de yodo en individuos previamente deficientes puede precipitar el desarrollo de anticuerpos antitiroideos, y los individuos con tiroiditis autoinmune eutiroideos tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo si se exponen a un exceso de yodo. La mayoría de estudios encuentran aumentos moderados de la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en poblaciones con suplementación de yodo, pero no está claro aún si estos aumentos son transitorios (93).

La incidencia de EAT es mayor en el sexo femenino, por lo que se supone que los estrógenos juegan un papel fundamental en la patogenia de la misma (94). Los estrógenos modulan la expresión de citoquinas, la diferenciación y activación de linfocitos T y B, y la supervivencia de células autorreactivas. Sin embargo, queda por aclarar la mayor prevalencia de EAT tras el período fértil de la mujer, donde los niveles de estrógenos han disminuido. En el embarazo aumenta la tolerancia inmunológica y puede observarse remisión transitoria de algunos cuadros autoinmunes; la paridad es un factor de riesgo, lo que se ha tratado de explicar con el argumento del microquimerismo (anidamiento de células fetales en el tiroides materno, que pueden desencadenar una reacción injerto contra huésped (95). Desde la etapa embrionaria uno de los cromosomas X de la mujer se inactiva, creando dos líneas celulares, cada una con el X procedente de uno de los progenitores. Si la distribución es sesgada, esto es, más del 80% de las células llevan el X del mismo progenitor, aumenta el riesgo de EAT.

2.2.2. Tolerancia inmunológica y autoinmunidad

La pérdida de tolerancia inmunológica hacia el tiroides puede iniciarse con una agresión inflamatoria inespecífica (que libere epítopes ocultos de antígenos tiroideos), o tras una respuesta de linfocitos T o B contra un virus, que muestre reactividad cruzada con dichos antígenos (mimetismo molecular). Si fallan los mecanismos que eliminan a los linfocitos autorreactivos y la actividad inhibitoria de las células T reguladoras no es suficiente se produce la lesión autoinmune del órgano diana, en ese caso el tiroides.

Los linfocitos T CD4 inician la cadena de eventos liberando interferón γ , interleucina 2 y $\text{TNF}\beta$, que inducen la expresión de antígenos CMH de clase II en los tirocitos, y la proliferación de células T autorreactivas. El tiroides es infiltrado por células T (CD4 y CD8), células B y células plasmáticas, así como por macrófagos y células dendríticas. Las células plasmáticas producirán anticuerpos contra los antígenos glandulares (TG, TPO, TSHR), y los linfocitos T citotóxicos provocarán la apoptosis del tirocito. La expresión de antígenos CMH II en los tirocitos permite la unión de éstos a células T autorreactivas, sin mediación de células presentadoras convencionales (macrófagos, células B y células dendríticas)(96).

Los linfocitos T citotóxicos se dirigen a los tirocitos que expresan moléculas HLA II, y provocan su destrucción mediante exocitosis de gránulos de perforina y proteasa. Esta última activa la cadena de caspasas que provocan la apoptosis celular. Los linfocitos T también pueden unirse a los receptores de muerte celular del tirocito, activando por otra vía la cadena de caspasas.

La presencia simultánea de CD95 y CD178 en tirocitos puede provocar la autoagresión de células foliculares entre sí, no mediada por linfocitos (“suicidio” de los tirocitos). La inmunidad innata contribuye a la EAT a través de citoquinas que generan inflamación local e interfieren con la función glandular; tanto $\text{INF}\alpha$ como $\text{INF}\beta$ inhiben la incorporación de yodo a las hormonas tiroideas y bloquean la expresión del co-transportador de Na-I, de tiroglobulina y tioperoxidasa. Además las quimiocinas reclutan células inmunes hacia el tiroides, tanto T linfocitos como células NK, inductoras de la apoptosis del tirocito.

Los anticuerpos anti-peroxidasa forman inmunocomplejos que se depositan en la membrana basal de los folículos. La célula folicular tiroidea libera citoquinas con efecto proinflamatorio que activan a los linfocitos. Los anticuerpos participan también de la agresión citotóxica e influyen en la actividad tiroidea (anticuerpos estimulantes y bloqueantes del receptor de la TSH) (97). Los AcTPO se han detectado dentro de los folículos tiroideos de pacientes con TCA. Previamente han debido romperse las uniones entre las células tiroideas para que puedan acceder al interior del folículo. Probablemente los AcTPO actúan como un mecanismo destructor de estas uniones, y por eso según algunos autores como Latrofa (71) los hijos de madres con AcTPO positivos son eutiroideos porque los AcTPO no tienen acceso directo a su diana. También por esta razón la actividad citotóxica de los AcTPO no se correlaciona con su concentración (98).

2.2.3. Anticuerpos antitiroideos

TPO, TG y TSHR son los antígenos tiroideos más importantes, dando lugar a autoanticuerpos detectables en el suero de pacientes con TCA. AcTPO están presentes en más del 80%, y AcTG en alrededor del 80% de pacientes con TCA. Ambos son predominantemente de tipo IgG (aunque también pueden existir AcTG y AcTPO de tipo IgA). Las características de los AcTG (no fijan el complemento, están presentes en sujetos sanos (sin TCA) y los niveles no se correlacionan con la severidad de la TCA) apoyan que estos anticuerpos no sean patógenos y podrían ser simplemente un marcador de autoinmunidad tiroidea (103,104).

2.2.3.1. Anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina

En 1925 Hektoen y Schulhof en sus estudios en animales de experimentación sobre la tiroglobulina, propusieron que dicha proteína provocaba una respuesta inmune. Más tarde se notificó que las gammaglobulinas estaban aumentadas en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, lo que se postuló que era reflejo del aumento de los autoanticuerpos contra la tiroglobulina.

Posteriormente se demostró la participación de los anticuerpos contra TG en la tiroiditis de Hashimoto y según han mejorado los métodos de análisis de TG y AcTG se ha ido conociendo más acerca de la patología de la enfermedad. En la actualidad no hay duda de que la TG es un autoantígeno relevante en ambas enfermedades (Hashimoto y Graves) y que su inmunogenicidad varía con el grado de yodación (18,99–101).

Los estudios genómicos han mostrado que el locus 8q24 contiene el gen de la TG, y que está ligado al desarrollo de tiroiditis autoinmune, sugiriendo que los polimorfismos en este gen son un importante mecanismo para provocar la respuesta inmunológica (82).

La peroxidasa tiroidea TPO fue descrita inicialmente como un autoantígeno microsomal por Belyavin y Trotter en 1957 (102). 20 años después fueron caracterizados sus anticuerpos antimicrosomales o antiperoxidasa (AcTPO) por Portmann y Hamada (103–106). Los AcTPO están presentes en títulos mucho más altos que los AcTG, ya que (a diferencia de la TG) la TPO está en la membrana celular y no es secretada a la circulación, por lo que no se une al anticuerpo circulante y no dificulta la medición en el laboratorio (18).

Aunque AcTG y AcTPO son ambos marcadores de autoinmunidad tiroidea, se ha argumentado que los AcTPO son más relevantes en la predicción de disfunción tiroidea, aún siendo ambos antígenos potentes, ya que ambos pueden iniciar la tiroiditis en animales de experimentación (18). Si únicamente es positivo un anticuerpo será más probablemente el AcTPO que el AcTG, por tanto los AcTPO son más prevalentes. Los títulos de AcTPO y de AcTG fluctúan en paralelo en la EAT (98). Los AcTPO dañan directamente las células foliculares del tiroides por activación de la cascada del complemento, provocando una destrucción tiroidea transitoria o permanente, pero los AcTG de forma aislada no se asocian significativamente con enfermedad tiroidea (98).

En el estudio realizado por Whickham en Reino Unido en los años 70, se estimó la prevalencia de AcTG en 2% de la población general, mientras de los AcTPO estaban presentes en 6.8% de la población. Se observa un aumento de la

prevalencia en mujeres con el aumento la edad (107). En la encuesta de Salud Pública y Nutrición (NHANES; del inglés *National Health and Nutrition Examination Survey*) de 2002 en USA (108) describen una prevalencia de AcTPO del 13% de la población y de AcTG del 11.5% de la población usando técnicas de laboratorio de mayor sensibilidad. También aumentan en mujeres según la edad. Los anticuerpos antitiroideos son menos frecuentes en niños que en adultos. En niños peripuberales en algunos estudios se detectan AcTPO positivos en sólo el 4.5%, sobre todo en niñas (109,110).

Es posible encontrar anticuerpos antitiroideos, tanto AcTG como AcTPO en mujeres sanas, y como la probabilidad de presentar autoinmunidad tiroidea positiva aumenta con la edad, hasta un 5-10% de mujeres en edad fértil presentan anticuerpos antitiroideos positivos (111,112).

2.2.3.2. Anticuerpos antireceptor de TSH

El TSHR es uno de los antígenos principales en la EAT (113). Es una proteína G transmembrana que responde a la TSH y actúa vía Adenosin Monofosfato cíclico (cAMP, del inglés *cyclic Adenosine MonoPhosphate*) y fosfolipasa C estimulando la producción de T4 y T3. Los anticuerpos TSHR fueron inicialmente descritos por Adams y Purvis en los años 50, en el suero de pacientes con enfermedad de Graves, como estimulantes del tiroides. Posteriormente se han desarrollado técnicas para identificar 3 tipos de anticuerpos anti TSHR:

- AcTSHR estimulantes (también TSI, Inmunoglobulinas Estimulantes del Tiroides, del inglés *Thyroid Stimulating Immunoglobulin*) : aumentan los niveles de cAMP, se encuentran elevados en la Enfermedad de Graves, y actúan como agonistas de la TSH, activando el TSHR, provocando hipertiroidismo y bocio (114–116).
- AcTSHR bloqueantes: bloquean la acción de la TSH en su receptor, provocando hipotiroidismo y atrofia tiroidea, pueden ser encontrados en 15-20% de pacientes con tiroiditis de Hashimoto (además de AcTG y AcTPO) (117,118).

- AcTSHR neutros: no tienen influencia en la acción de la TSH pero pueden inducir la apoptosis celular (113).

La TCA caracterizada por la presencia de anticuerpos anti receptor de TSH (AcTSHR) es una patología poco frecuente, y su incidencia en la gestación no está bien documentada. La transferencia materno fetal de los AcTSHR bloqueantes puede producir una forma poco frecuente de hipotiroidismo congénito transitorio. La incidencia de esta patología en Estados Unidos es de uno de cada 180.000 recién nacidos, aproximadamente el 2% de los niños con hipotiroidismo congénito (55,119). Estos pacientes son diagnosticados de hipotiroidismo congénito en el screening neonatal, puesto que tienen TSH elevadas al nacimiento, en todos los casos superior a 20 mU/L y en la mayoría de los casos superior a 120-200 mU/L. Las madres de estos pacientes tienen EAT subyacente (generalmente hipotiroidismo, aunque algunas pueden tener una fase previa hipertiroidea). Los AcTPO no son útiles para predecir el desarrollo de hipotiroidismo en el neonato. El hipotiroidismo es transitorio, y precisa tratamiento en los primeros 2-3 años de vida, pero es positivo hacer un diagnóstico etiológico correcto porque evita la ansiedad paterna excesiva ante el diagnóstico de una patología crónica en su hijo y evita la realización de pruebas diagnósticas innecesarias.

2.3. Hipotiroidismo en la gestación

Según lo descrito anteriormente la función tiroidea de la madre gestante debe adaptarse fisiológicamente a los requerimientos aumentados del embarazo. Estas adaptaciones no son patológicas en sí mismas, pero suponen un esfuerzo extra para la glándula tiroidea, y crea la necesidad de aumentos rápidos en la producción hormonal, la mayoría de ellos en los primeros meses de la gestación.

Las características particulares de las hormonas tiroideas durante la gestación han llevado a las organizaciones científicas nacionales e internacionales a considerar que los puntos de corte de los valores de TSH que se deben utilizar

en la mujer embarazada son distintos a los que se utilizan en la población general. Incluso se han publicado estudios en los que se observa un aumento de abortos precoces en mujeres con niveles de TSH entre 2,5 y 5 mU/L con anticuerpos antitiroideos negativos (120,121).

En 2011 se definieron los valores de TSH adecuados para cada trimestre en países occidentales con ingesta de yodo suficiente. Se considera por tanto (22,45) un rango de referencia para la TSH en el primer trimestre de la gestación entre 0,1-2,5 mU/L, en el 2º trimestre entre 0,2-3 mU/L y en el 3º trimestre entre 0,3-3,0-3,5 mU/L. Estos valores son inferiores a los considerados normales para la población general, debido según lo señalado anteriormente a los cambios en la función tiroidea durante la gestación. A pesar de su aceptación general, algunos autores encuentran diferencias según el área geográfica o la metodología utilizada, y cuestionan si realmente se puede aplicar esta referencia en todo el mundo (122-124) por lo que sería más aconsejable determinar los valores de referencia de cada hospital.

Para la T4t y T3t, como aumentan un 30-50% en el embarazo, sus valores de referencia se calculan en el 2º y 3º trimestre multiplicando por 1,5 los de la población general. Utilizando técnicas de inmunoensayo el rango inferior de T4I en el 1º trimestre es 0,80 ng/dL (o 10,3 pmol/L), aunque no está totalmente definido. Si se determinan con espectrometría de masas los valores de T4I y T3I son similares a la población general (44,45,125).

El hipotiroidismo subclínico ocurre en aproximadamente un 2-2,5% de las mujeres gestantes, en China alcanza una incidencia de hasta el 4% de las gestaciones, en Bélgica un 6.8% y en el Norte de España de hasta el 13,7%. El hipotiroidismo franco tiene una prevalencia de alrededor del 0,2-0,5% en la gestación (45,126).

El hipotiroidismo (franco) en la gestación se define como una TSH por encima del rango de referencia según la semana de gestación (0.1-2.5 mU/L en el primer trimestre, 0.2-3.0 mU/L en el segundo trimestre y 0.3-3.0-3.5 mU/L en el tercer trimestre) con una T4I por debajo del rango de referencia, o con una TSH de 10 mU/L o superior, independientemente de su nivel de T4I. El hipotiroidismo subclínico en la gestación se define como una TSH por encima del rango de

referencia según la semana de gestación con una T4l normal. Un porcentaje variable tiene hipotiroxinemia aislada, definida como T4l baja (por debajo del percentil 5 para el rango de referencia) con TSH normal (45,127).

La causa más frecuente de hipotiroidismo durante la gestación es la TCA sobre todo en los países desarrollados como se indica en la tabla 3, (el déficit de yodo es la segunda causa en orden de frecuencia, sobre todo en países en vías de desarrollo) con una frecuencia de hasta un 50% en las gestantes con hipotiroidismo subclínico en países desarrollados y una frecuencia de hasta un 80% en las gestantes con hipotiroidismo franco. La tiroiditis puede ser pregestacional o desarrollarse durante la gestación (3). Además en el primer trimestre entre el 6 y el 15% de las gestantes tienen anticuerpos antitiroideos (AcTPO o AcTG) (53,61,62,128).

La causa de la hipotiroxinemia aislada no es conocida habitualmente, pero puede ser un factor contribuyente el déficit de yodo.

Causas de hipotiroidismo materno durante el embarazo
Hipotiroidismo autoinmune
Deficit de yodo
Ablación con radioyodo o tiroidectomía
Tratamiento inadecuado de hipotiroidismo diagnosticado
Sobret ratamiento con antitiroideos

Tabla 3. Causas de hipotiroidismo materno durante el embarazo

El hipotiroidismo materno, si no es diagnosticado y tratado, puede causar, no sólo complicaciones obstétricas, como infertilidad, mayor riesgo de aborto, hipertensión, preeclampsia, anemia, abruptio placentae, parto pretérmino, microcefalia, bajo peso al nacimiento, sino que también expone al feto a unos niveles bajos de hormona tiroidea (53,61,69,129,130).

El déficit de hormona tiroidea durante las primeras semanas de gestación tiene efectos irreversibles en el desarrollo fetal (ver tabla 4), provocando numerosos cambios morfológicos, bioquímicos y funcionales en el cerebro en desarrollo (ya que las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo y el

funcionamiento cerebral normal) (131–134) y podría provocar además en etapas posteriores distrés respiratorio, malformaciones congénitas y mayor riesgo de muerte fetal y perinatal (3,124,135–141). Abalovich et al. demostraron que las gestantes con hipotiroidismo franco tienen un riesgo estimado de aborto de hasta el 60% si éste no se trata (139). También Allan et al. describen un aumento de muerte fetal entre las gestantes con hipotiroidismo franco (140).

Complicaciones asociadas al hipotiroidismo durante el embarazo
<u>1. Para la madre</u>
Hipertensión gravídica
Preeclampsia
Abruptio placentae
Hemorragia postparto
Disfunción cardíaca
Anemia
Tiroiditis postparto
<u>2. Para el feto</u>
Distrés respiratorio
Bajo peso al nacimiento
Prematuridad
Malformaciones congénitas
Mayor riesgo de muerte fetal/perinatal

Tabla 4. Complicaciones asociadas al hipotiroidismo durante el embarazo

Existe una estrecha relación entre las deficiencias tiroideas maternas y el desarrollo neuropsicológico del feto. Numerosos estudios han demostrado que el hipotiroidismo materno está asociado con retraso psicomotor e intelectual del niño (80,142,143), retraso en la adquisición de habilidades motoras, estrabismo y otras alteraciones oculares (144), ya que durante el primer trimestre de gestación la única fuente de hormonas tiroideas que recibe el feto proceden de la madre (132,145). Sin embargo cuando las concentraciones de T4l aumentan durante el embarazo en las mujeres que han tenido hipotiroxinemia durante las primeras semanas de gestación, el desarrollo del niño no está afectado (146). Incluso la hipotiroxinemia aislada (casi siempre por déficit de yodo) también tiene efectos adversos en el neurodesarrollo del niño (53,122,147–149).

Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo maternos no tratados se han relacionado con una mayor incidencia de preeclampsia, prematuridad, bajo peso al nacer y muerte fetal (150–152) por lo que su diagnóstico y tratamiento son de vital importancia. Con el objetivo de reproducir los cambios fisiológicos en la función tiroidea durante la gestación, las mujeres con hipotiroidismo conocido y que reciben L-tiroxina antes de la gestación deben incrementar la dosis entre un 30 y un 60% durante la gestación (153,154).

El Hipotiroidismo Subclínico también está asociado con aumento del riesgo de complicaciones y posiblemente con aumento del riesgo de déficits neurocognitivos en el feto en desarrollo, aunque existen estudios contradictorios en este sentido. Allan et al muestran que la mortalidad fetal aumenta cuando la TSH es mayor de 6 mU/L (140). Negro y cols publicaron datos que sugieren el aumento de riesgo de complicaciones en el embarazo en las mujeres con AcTPO positivos con hipotiroidismo subclínico con TSH entre 2,5 y 5 mU/L (121). Si se trataba el hipotiroidismo subclínico con L-tiroxina disminuía el riesgo de complicaciones. También el mismo grupo estudió gestantes con hipotiroidismo subclínico con AcTPO negativos y también encuentran elevado número de abortos (120). Casey y cols describen un elevado riesgo de complicaciones en gestantes con hipotiroidismo subclínico no tratado (150) y Benhadi y cols describen que el riesgo de muerte fetal o neonatal aumenta al aumentar los niveles maternos de TSH (155). Otras complicaciones confirmadas por unos y negadas por otros son abruptio placentae, mortalidad perinatal, ingreso en cuidados intensivos, bajo score de Apgar, o bajo peso al nacimiento (121,140,150,156,157).

El hipotiroidismo materno también se ha asociado a hipertensión gestacional y preeclampsia. Un estudio de 68 mujeres hipotiroideas encontró que la hipertensión gestacional fue significativamente más frecuente en hipotiroidismo franco e hipotiroidismo subclínico que en la población general, con porcentajes de 22, 15 y 7.6% respectivamente (136). Un estudio retrospectivo de casi 25000 mujeres gestantes encontró hipertensión en el embarazo en 10.9% de hipotiroidismo subclínico y 8.5% en eutiroidismo, con una asociación significativa entre hipotiroidismo subclínico y preeclampsia (158).

El efecto perjudicial del hipotiroidismo subclínico materno en el desarrollo neurocognitivo del feto es algo menos claro, y existen estudios contradictorios en este sentido, aunque es biológicamente posible una asociación como la descrita por Haddow et al. entre HSC materno y déficit en el cociente intelectual, desarrollo motor, del lenguaje y de la atención a los 7-9 años de edad (132).

Aún se debate si la hipotiroxinemia aislada causa algún efecto adverso en el feto en desarrollo. Pop y cols describieron una menor puntuación en los test psicomotores en hijos de madres con T4I por debajo del percentil 10, aún con TSH normales (143). Li et al observaron una reducción similar en el cociente intelectual de hijos de madres con hipotiroidismo o hipotiroxinemia aislada o AcTPO positivos con eutiroidismo durante el primer trimestre de gestación (159). Henrichs y cols describen peores resultados a los 3 años de edad en niños con T4I por debajo del percentil 5 y 10 (61); en un estudio posterior este mismo grupo no encuentra mejores resultados si se tratan las madres con levotiroxina (147).

Según los protocolos actualmente vigentes la TSH debe medirse al principio de la gestación (si es posible antes de la semana 9), y si está elevada medir también T4I y AcTPO. Si la TSH está alta y los AcTPO son negativos se debe medir AcTG y hacer una ecografía tiroidea fetal (45).

El tratamiento con levotiroxina puede mejorar algunos de estos resultados obstétricos adversos en el hipotiroidismo subclínico, pero no el la hipotiroxinemia aislada. Tanto el hipotiroidismo subclínico como la hipotiroxinemia aislada se asocian con peores resultados neurointelectuales en el niño, pero no existe evidencia de que el tratamiento materno con levotiroxina mejore este rendimiento intelectual (45).

Se recomienda el cribado universal en la gestación de la función tiroidea materna, ya que el hipotiroidismo en la gestante se asocia con retraso intelectual en el recién nacido, que puede evitarse con un tratamiento adecuado con levotiroxina.

No existe claro consenso sobre si la hipotiroxinemia relativa del embarazo, según los valores de la población general, es patológica o fisiológica (160).

Las sociedades de expertos científicos (Endocrine Society y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) recomiendan el cribado universal de las gestantes antes de la 9ª semana de edad gestacional o en la primera visita de control de la gestación, dada la importancia de las hormonas tiroideas en la salud materno-infantil y en el desarrollo neurocognitivo del niño. Las recomendaciones de cribado universal se basan en que el método de cribado es sencillo y de bajo coste, el punto de corte de la TSH $<2,5$ mU/L es sensible y buen marcador de alteración, sin cribado pasaría desapercibida la disfunción y ofrece la posibilidad de normalizar precozmente la función tiroidea ya que existe un tratamiento fácil (45,161,162). Además es rentable desde el punto de vista coste-beneficio, puesto que no supone una visita médica ni una analítica más en la gestación, ya que se incluye en la analítica inicial del embarazo (163). Algunos autores encuentran prevalencias de elevación de TSH en la población gestante de hasta un 20-25%, lo que aumentaría la importancia del cribado y por otro lado haría sospechar cierto grado de deficiencia de yodo en la región (123,124).

Aunque hay unanimidad en utilizar la TSH como medida de cribado, muchos autores recomiendan incluir en el cribado universal los Ac antiTPO como marcador de autoinmunidad, ya que se ha publicado en algunos estudios que el tratamiento con tiroxina de las mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva, aún en ausencia de hipotiroidismo, reduce el riesgo de aborto y parto prematuro (123).

En los últimos años existe un amplio consenso entre obstetras y endocrinólogos sobre la necesidad de tratar el hipotiroidismo durante la gestación, y sobre los riesgos que podría suponer el no tratarlo (22,28,43–45,164,165).

El hipotiroidismo materno tiene efectos adversos demostrados en el feto y debe tratarse sin demora con levotiroxina oral y garantizar suplementos de yodo en cantidad adecuada. El objetivo del tratamiento es mantener la TSH sérica dentro del rango específico de cada trimestre de edad gestacional (22,43–45,165).

Si la gestante ya estaba diagnosticada de hipotiroidismo antes del embarazo se recomienda un ajuste preconcepcional de la dosis que mantenga la TSH por debajo de $2,5$ mU/L. Cuando se confirme la gestación la dosis de tiroxina debe incrementarse un 30-50% de la dosis previa, si es posible antes de la 4ª-6ª semana de gestación (22,43–45,165).

Si el hipotiroidismo se diagnostica en el embarazo debe iniciarse lo antes posible tratamiento con levotiroxina para normalizar rápidamente la función tiroidea, y después hacer controles cada 4-6 semanas (22,43–45,165). Respecto al hipotiroidismo subclínico, aunque como hemos descrito previamente no existe evidencia de que mejore el desarrollo neuropsicológico del niño, suele tratarse también durante la gestación, y suele requerir dosis menores de levotiroxina.

El objetivo debe ser mantener la TSH por debajo de 2,5 mU/L (valores normales 0,1-2,5 mU/L) en el 1º trimestre, 3 mU/L en el 2º trimestre (valores normales 0,2-3,0 mU/L) y 3,5 mU/L en el 3º trimestre (valores normales 0,3-3,0-3,5 mU/L) (22,166).

Tras el parto debe reducirse la dosis de levotiroxina a la dosis preconcepcional. Si la TSH inicial era menor de 5 mU/L con Ac antiTPO negativos, se puede suspender el tratamiento y repetir el control a las 6 semanas (45). En las mujeres diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico en la gestación debe hacerse un control a los 6-12 meses tras el parto.

La hipotiroxinemia materna, incluso leve (definida por T4I por debajo del percentil 10), repercute desfavorablemente en el neurodesarrollo del niño, por lo que algunos autores proponen que debe tratarse con levotiroxina en el primer trimestre y suplementos de yodo, ya que suele estar causada por déficit del mismo (45), aunque no está demostrado que mejore los resultados.

Las mujeres eutiroides con autoinmunidad positiva tienen riesgo de desarrollar hipotiroidismo a lo largo de la gestación. Por ello necesitan un control estricto mensual para mantener la TSH < 2,5 mU/L. (44,62). Según lo comentado anteriormente algunos autores recomiendan tratar con tiroxina, aún con normofunción tiroidea, porque disminuye el riesgo de aborto, parto prematuro y previene el daño neurocognitivo en el niño (123,128), aunque esta práctica no está aún generalizada.

2.3.1. Positividad de anticuerpos antitiroideos en la gestación

Pueden presentar ActTPO positivos hasta un 5-15% de las mujeres gestantes (126), incluso en algunas áreas no deficitarias en yodo hasta el 20% de las gestantes (127); estas mujeres tienen un riesgo mayor de desarrollar un cierto grado de insuficiencia tiroidea durante la gestación. En más de la mitad de las gestantes con hipotiroidismo subclínico y en más del 80% de los casos de hipotiroidismo franco se detectan títulos altos de ActTPO. En las mujeres gestantes con anticuerpos antitiroideos positivos existe una mayor frecuencia de disfunción tiroidea durante el embarazo, aunque previamente se encontrara eutiroidia. Por otra parte, de las mujeres gestantes que desarrollan hipotiroidismo subclínico durante la gestación hasta un tercio tiene ActTPO positivos.

Este aumento en la prevalencia de positividad de anticuerpos antitiroideos parece reflejo de la mayor prevalencia en este grupo de edad, más que secundarios a la gestación en sí misma. De hecho los cambios fisiológicos que ocurren en la gestación permiten un ambiente de inmunotolerancia para el feto (asegurando la histocompatibilidad del feto en el organismo materno, permitiendo el paso transplacentario y la supervivencia de células fetales en la circulación materna) y como resultado una disminución de los autoanticuerpos ActTPO y ActTG durante la gestación, seguidos de un aumento en el periodo postparto (117,167–169), ya que tras el parto, los cambios en la inmunidad que se han desarrollado durante el embarazo revierten, y se produce un fenómeno de “rebote inmunológico”, que puede exacerbar enfermedades autoinmunes ya presentes antes del embarazo o incluso poner de manifiesto otras no conocidas previamente (170).

Se ha relacionado la positividad de anticuerpos antitiroideos con eutiroidismo con infertilidad, aumento de abortos espontáneos y aumento de complicaciones perinatales (18,134,140,171,172) así como con un menor desarrollo motor e intelectual del niño a la edad de 25-30 meses (129).

En múltiples estudios analizando la TCA, las mujeres con ActTG y ActTPO positivos, incluso con eutiroidismo, tenían una mayor tasa de

infertilidad (173,174). Estos datos deben ser interpretados con precaución, ya que se trata de estudios retrospectivos en los que se estudian diferentes causas de infertilidad y diferentes métodos de análisis de autoinmunidad tiroidea. Probablemente los procesos inmunológicos tengan una influencia negativa en la fecundación, implantación embrionaria y desarrollo placentario (62,174). También la endometriosis (causa frecuente de infertilidad) parece ocurrir con mayor frecuencia en las mujeres con TCA. En el estudio de Poppe y cols. que incluía a 197 mujeres con infertilidad encontraron que en 11% de los casos era debida a endometriosis; de este 11% el 29% tenía AcTPO positivos, con una diferencia significativa respecto a los controles (175).

En el estudio de Unuane y cols. que incluía a 992 mujeres que consultaron en un centro de referencia terciario por infertilidad, la prevalencia de TCA fue del 16%; en 8% de los casos ambos tipos de anticuerpos (AcTG y AcTPO) fueron positivos. En 5% de los casos sólo los AcTG fueron positivos y en 4% de los casos sólo los AcTPO fueron positivos. Las mujeres con AcTG positivos de forma aislada presentaron una TSH más elevada (de forma significativa) que las mujeres con autoinmunidad negativa (176).

La positividad de anticuerpos antitiroideos en mujeres eutiroides también se ha asociado con un aumento de la tasa de abortos espontáneos (177–181), (hasta 17% mientras que en las que tienen AcTPO negativos es de aproximadamente el 8.4%) (129). Algunos autores proponen que el tratamiento con levotiroxina a estas mujeres disminuye el riesgo de aborto (182). Se han publicado numerosos estudios donde se evidencia la relación entre autoinmunidad tiroidea positiva y riesgo de abortos precoces (183–186). Se han postulado distintas teorías para explicar esta asociación. Los anticuerpos antitiroideos serían por una parte marcador de un trastorno subyacente de autoinmunidad, generalizado, que produciría una reacción autoinmune frente a la unidad feto-placentaria. Asimismo la presencia del AcTPO, a pesar del eutiroidismo aparente, podría indicar una incapacidad de la glándula tiroidea para adaptarse al sobreesfuerzo que supone el embarazo.

Según algunos estudios la presencia de AcTPO durante el embarazo incluso con normofunción tiroidea, aumenta el riesgo de complicaciones perinatales como prematuridad (62,128,146) y ha sido relacionada con alteraciones del desarrollo neuropsicológico durante la infancia (171). En un estudio prospectivo de 293 gestantes los autores encuentran menores puntuaciones en las escalas de habilidades, así como menores cocientes intelectuales, y después de corregir los posibles factores de confusión los anticuerpos maternos AcTPO fueron los factores más influyentes. Los autores concluyen que los hijos nacidos de madres que tienen títulos elevados de AcTPO incluso con función tiroidea normal tienen alto riesgo de alteraciones en el desarrollo neurológico (132,171).

En otros estudios (159) se recoge que los niveles aumentados de TSH, niveles disminuidos de T4 o positividad de AcTPO con eutiroidismo entre las semanas 16 y 20 de gestación, se asocian (de forma independiente) con menores cocientes intelectuales y menores resultados en test de habilidades motoras en los niños a los 25-30 meses de edad.

Se han buscado relaciones entre la EAT materna y el hipotiroidismo congénito transitorio (119,187). La prevalencia de hipotiroidismo congénito transitorio en Norte América es baja (1 de cada 180.000 recién nacidos vivos o 2% de los niños con hipotiroidismo congénito), relacionado con la prevalencia de EAT, y ocurren en asociación con títulos altos de anticuerpos TSHR bloqueantes, que están presentes en un porcentaje de madres con EAT. Dussault et al en un estudio realizado en Quebec en 1980 no encuentran correlación entre la presencia de AcTPO en la madre o en el niño y la presencia de hipotiroidismo congénito (188). Un estudio posterior llevado a cabo por los mismos autores en Quebec en 1999 demostró que la prevalencia de AcTPO positivos era similar en el grupo de madres de niños con hipotiroidismo congénito (12.1%) y en el grupo de madres control (11.6%). Sí describen un aumento de la prevalencia de hipotiroidismo congénito transitorio (27% vs 15%, $p=0.04$) en las madres con enfermedad tiroidea autoinmune (incluye enfermedad de Graves y TLC, por tanto puede ser un factor de confusión importante). Además en este trabajo no se

detallan los niveles de TSH y T4I considerados normales o patológicos en los pacientes diagnosticados de hipotiroidismo congénito (189), por lo que no podemos evaluar si los pacientes han sido sobrediagnosticados o sobretratados.

Según lo descrito por algunos autores se considera que los anticuerpos antitiroideos maternos pasan al feto en un alto porcentaje de casos (6,190), atravesando la barrera placentaria, en la mayoría de los casos, y dado que podrían producir una hipofunción tiroidea en el recién nacido, ésta será de carácter transitorio; tal situación parece correlacionarse con la presencia en la madre de los AcTPO que pueden mantenerse positivos en el recién nacido hasta varios meses después del nacimiento, generalmente no más allá de los 6 meses (191).

Un porcentaje de recién nacidos podría mostrar una disfunción tiroidea leve (patrón de hipotiroidismo subclínico) con cifras elevadas de TSH junto con valores normales de T4 libre. Según algunos autores como Rovelli algunos recién nacidos al 3^{er} día de vida presentan cifras de leve hipertirotropinemia (TSH <15 mcUI/mL) que desaparece en pocos días o semanas (>70% lo normalizan poco antes del mes de vida) y rara vez se mantienen más allá del primer mes de vida; en cualquiera de los casos, la mayoría de estos pacientes evolucionan hacia una normalización espontánea de dicha función (2,4).

Algunos autores como Temboursy mantienen que la elevación de TSH puede ocurrir más tarde de las 48 horas de vida, por tanto la normalidad de las cifras de TSH a las 48 horas de vida no excluiría la posibilidad de hipotiroidismo posterior; este retraso en la elevación de la TSH se ha observado en RN prematuros y en gestantes con hipotiroidismo autoinmune que estuvieran recibiendo tratamiento con hormona tiroidea (192).

2.3.2. Tiroiditis Crónica Autoinmune y Diabetes Mellitus en la Gestación

La prevalencia de autoinmunidad positiva es superior en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1) que en la población general (0-27%). La prevalencia de positividad de AcTPO es del 5,5-46% en los pacientes diabéticos y

del 0-27% en la población general. Los AcTG son positivos en el 2-40% de los diabéticos tipo 1, frente al 0-20% en los sujetos no diabéticos. En los pacientes diabéticos la patología tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves-Basedow) es la endocrinopatía autoinmune más frecuente (15 al 30%), seguida de la gastritis autoinmune y/o anemia perniciosa (5-10%), enfermedad celiaca (4-9%), enfermedad de Addison (0,5%) y vitíligo (2-10%). En el sexo femenino la prevalencia es mayor que en el masculino; los AcTPO están presentes en el 7 al 32% de las mujeres frente al 3 al 18% de los varones con DM tipo 1 (193). La edad y el tiempo de evolución de la diabetes incrementan la prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva (194).

Algunos autores publican que el 30% de los pacientes con diabetes tipo 1 desarrollarán enfermedad tiroidea autoinmune a lo largo de su vida y en los casos con AcTPO positivos este porcentaje puede ser superior al 50%. La prevalencia de hipotiroidismo (subclínico y franco) varía del 6 al 72% en la población con DM tipo 1 y del 0 al 25% en la población general, dependiendo de si presentan positividad para AcTPO, AcTG o ambos.

El hipertiroidismo autoinmune es menos frecuente, con una prevalencia del 1-2% en la población diabética y 0,5% en la población general. El hipertiroidismo subclínico puede aparecer en el 6 al 10% de los diabéticos tipo 1 y en el 0,1 al 2% de la población no diabética.

Como se ha comentado previamente, la disfunción tiroidea aparece con más frecuencia en el sexo femenino y especialmente en determinadas etapas de la vida de la mujer como el embarazo. Teniendo en cuenta que la población con DM 1 presenta autoinmunidad tiroidea positiva con mayor frecuencia que la población general, es comprensible que el embarazo de las mujeres con DM 1 sea un periodo de especial riesgo para el desarrollo de alteraciones tiroideas, siendo prioritaria su detección y tratamiento, evitando así consecuencias negativas tanto para la madre como para el feto.

Aunque la Diabetes Gestacional (DG) no es un proceso autoinmune, distintos autores han estudiado la relación entre patología tiroidea y diabetes gestacional. Según Hindi y cols. en las gestantes con patología tiroidea la prevalencia de Diabetes Gestacional fue del 12,3% (14,3% en las mujeres con hipotiroidismo y 5.8% en las mujeres con hipertiroidismo) (195). También según Karakosta el riesgo de diabetes es hasta 4 veces mayor en mujeres con TSH elevada y autoinmunidad tiroidea positiva en las primeras semanas de gestación (156). En estudios publicados por Syeda se recoge que un 61.5% de mujeres con diabetes mellitus gestacional desarrolló hipotiroidismo subclínico, frente a un 6% de controles sanas ($p < 0.001$) (196). Según Tudela y cols. el riesgo de desarrollar diabetes gestacional aumenta con los niveles de TSH (197). El hipotiroidismo parece afectar negativamente a la homeostasis de la glucosa induciendo resistencia a la insulina, por tanto las gestantes con hipotiroidismo tendrían un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional. Así las mujeres con hipotiroidismo franco y con hipotiroidismo subclínico tienen un riesgo mayor de desarrollar diabetes gestacional comparadas con las mujeres eutiroideas. La hipotiroxinemia aislada no parece aumentar el riesgo de diabetes gestacional según Gong et al (198).

3 y 4. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPOTESIS

Las alteraciones de la función tiroidea en los recién nacidos cuyas madres presentan tiroiditis crónica autoinmune son transitorias, de carácter leve y no requieren un tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

4. OBJETIVOS

1. Objetivo Principal:

Describir la frecuencia de alteraciones de la función tiroidea, la frecuencia de positividad de anticuerpos antitiroideos y de instauración de tratamiento sustitutivo con levotiroxina en los recién nacidos hijos de madres con tiroiditis crónica autoinmune remitidos a nuestra consulta.

2. Objetivos Secundarios:

a) Analizar la relación entre distintos factores (títulos de anticuerpos antitiroideos maternos, el tiempo de evolución de la patología tiroidea de la madre, dosis máxima de levotiroxina que ha precisado la madre en la gestación, y lactancia materna) y la función tiroidea en la población estudiada.

b) Estudiar la posible repercusión clínica en cuanto a morbilidad asociada y parámetros antropométricos de la positividad de anticuerpos antitiroideos, y analizar el tiempo que tardan en desaparecer estos anticuerpos de la sangre del lactante.

c) Estudiar los costes sanitarios relacionados con el seguimiento del hijo de madre con tiroiditis crónica autoinmune.

d) Establecer una propuesta de actuación clínica basada en estos resultados para optimizar el gasto sanitario y estandarizar el control de los hijos de madres con tiroiditis crónica autoinmune.

5. SUJETOS Y MÉTODOS

5. SUJETOS Y METODOS

5.1. Características del estudio

5.1.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo longitudinal. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

5.1.2. Ámbito del estudio

Los pacientes estudiados son los recién nacidos hijos de madres con tiroiditis crónica autoinmune (diagnosticadas de hipotiroidismo clínico o subclínico o autoinmunidad tiroidea positiva con eutiroidismo), que acudieron a la consulta de Endocrinología Pediátrica en el Hospital Universitario Infanta Sofía de San Sebastián de los Reyes entre Octubre de 2008 y Junio de 2013, remitidos desde la Maternidad de dicho hospital (en el caso de los pacientes nacidos en nuestro hospital) o desde los Centros de Atención Primaria (en el caso de los pacientes nacidos en otro hospital público o privado). El seguimiento fue llevado a cabo desde noviembre de 2008 hasta septiembre de 2014.

5.1.2.1. Población de estudio

Se estudiaron un total de 253 recién nacidos hijos de madres con tiroiditis crónica autoinmune, quedando reducido el grupo a 181 recién nacidos tras aplicar los siguientes criterios de inclusión.

5.1.2.2. Criterios de inclusión

- Ser recién nacidos a término (mayor de 37 semanas de edad gestacional)
- Ser hijos de madres con tiroiditis crónica autoinmune diagnosticada durante la gestación o previamente a la gestación
- No tener patología neonatal o congénita grave
- No tener acidosis perinatal (definido por Test de Apgar <7 a los 5 minutos)
- Tener la prueba de cribado de hipotiroidismo congénito normal. El cribado neonatal se realizó entre las 48 y las 52 horas de vida y siempre antes del alta de la maternidad de nuestro hospital. Las muestras en papel de filtro se analizaron en el Laboratorio de Cribado Neonatal-Metabólico del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid. En dicho laboratorio el punto de corte de la TSH se considera 7 mU/L en el papel de filtro (sangre total) que equivalen a 14 mU/L de suero.

5.1.2.3. Recogida de datos

Los pacientes tuvieron un seguimiento en el período postnatal según se estableció en los protocolos del Hospital en su inauguración en el año 2008. Se recogieron todos los datos, al finalizar el periodo de estudio, de forma retrospectiva a través de la historia clínica electrónica del programa informático SELENE, recabando los datos de la historia clínica de la madre y del neonato. Este sistema informático disponible en el Hospital Universitario Infanta Sofía y en otros hospitales del IMSALUD permite buscar la madre asociada a cada neonato, por lo que la recogida de los datos era exhaustiva y minuciosa, y recogida por un único investigador. Dicho sistema permite acceder a los datos de distintas especialidades e incluso a datos médicos de atención primaria.

5.1.2.4. Variables estudiadas en la madre

- Edad de la madre
- Diagnóstico de patología tiroidea autoinmune:
 - Hipotiroidismo clínico o franco (TSH mayor de la considerada normal para la edad gestacional, y T4 libre menor de la considerada normal para la edad gestacional)
 - Hipotiroidismo subclínico (TSH mayor de la considerada normal para la edad gestacional con T4 libre dentro de los niveles normales para la edad gestacional)
 - Positividad de anticuerpos antitiroideos con eutiroidismo (AcTG y/o AcTPO >60 U/L).
- Tiempo de evolución de la patología tiroidea desde el diagnóstico de la misma al momento del parto (en meses).
 - Diagnóstico pregestacional: si la patología tiroidea materna fue diagnosticada antes de iniciarse la gestación.
 - Diagnóstico gestacional: si la patología tiroidea materna fue diagnosticada durante la gestación.
- Tratamiento recibido durante la gestación. Dosis máxima de levotiroxina recibida (en $\mu\text{g}/\text{día}$) para mantener el estado de eutiroidismo. Se separaron en algunos casos para facilitar el estudio las mujeres con dosis superiores o iguales a $75 \mu\text{g}/\text{día}$ e inferiores a $75 \mu\text{g}/\text{día}$.
 - Título de anticuerpos antitiroideos maternos AcTG y AcTPO durante la gestación.
 - Diabetes materna: definida por una glucemia basal superior a 125 mg/dL en dos ocasiones o bien superior a 200 mg/dL en una sola determinación. Si el test de screening con 50 gr de glucosa (test de O'Sullivan) es patológico (>140mg/dL) se realiza una sobrecarga con 100 gr de glucosa. Los valores normales son 105 mg/dL (basal), 190 mg/dL (60 minutos), 165 mg/dL (120 minutos) y 145 mg/dL a las 3 horas. Si dos de ellos son anormales se confirma el diagnóstico de Diabetes Gestacional. Si solo uno de los valores está alterado el diagnóstico sería de Intolerancia a la glucosa en el embarazo (199,200).
 - Pregestacional (si ya estaba diagnosticada antes del embarazo).

- Gestacional tratada con dieta
- Gestacional tratada con insulina
- Presencia de otras enfermedades autoinmunes maternas:
 - Enfermedad celíaca
 - Gastritis crónica autoinmune (presencia de anticuerpos antifactor intrínseco ó anticélula parietal)
 - Enfermedad de Addison ó insuficiencia suprarrenal primaria de causa autoinmune
 - Pénfigo
 - Artritis reumatoide
 - Síndrome antifosfolípido
 - Vitíligo
 - Púrpura Trombocitopénica Idiopática crónica
 - Bocio Multinodular
- Presencia de otra patología relevante materna:
 - La hipertensión arterial gestacional se definió de acuerdo al “Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy” (168) como tensión arterial sistólica >140 mmHg ó tensión arterial diastólica >90 mmHg después de la semana 20 de gestación, en dos determinaciones separadas entre sí al menos 6 horas, en una mujer con tensión arterial previa normal.
 - Obesidad definida según las recomendaciones del “Institute of Medicine” como IMC pregestacional >30 kg/m². Obesidad clase 1 (IMC 30-34.9), clase 2 (35-39.9), clase 3 (IMC >40) (201).
 - Déficit de vitamina D, definida según las recomendaciones del Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, como (202) niveles de vitamina D circulante 25(OH)D < 20 ng/mL.
 - Asma, definida según las guías de la GINA (Global INitiative for Asthma) por síntomas clínicos como disnea

episódica, sibilancias, tos (203).

- Dilatación piélica.
- Arritmia cardiaca (Wolff-Parkinson-White).
- Epilepsia.
- Déficit de Factor V de Leyden.
- Intolerancia a los Hidratos de Carbono (199,200)
- Osteocondromatosis múltiple (204) patología en la que se desarrollan múltiples tumores óseos benignos denominados osteocondromas, de carácter hereditario autosómico dominante.
 - Diabetes mellitus tipo Mody 2 (mutación comprobada en el gen de la glucocinasa) (205).
 - Prolapso de la válvula mitral: un caso.
 - Sífilis: un caso.
 - Talasemia minor: un caso

5.1.2.5. Variables estudiadas en el niño

- Sexo (varón, mujer)
- Edad gestacional (semanas)
- Tipo de parto (Eutócico, Instrumental, Cesárea)
- Parámetros antropométricos: peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento y en cada revisión
 - TSH en el primer mes de vida, segundo, tercero, cuarto mes y posteriores.
 - T4 libre en el primer mes de vida, segundo, tercero, cuarto mes y posteriores.
 - AcTPO y AcTG en el primer mes de vida, segundo, tercero, cuarto mes y posteriores.
 - Tipo de lactancia (materna o artificial). La lactancia mixta se registró como lactancia materna para considerar el paso de anticuerpos maternos a través de la leche materna.
 - Complicaciones neonatales:

- PEEG: se define como aquel recién nacido cuyo peso está por encima del percentil 90 para su edad gestacional y sexo. según las tablas de Carrascosa 2010 (206).

- PEG: se define como aquel recién nacido cuyo peso y/o longitud al nacimiento, para su edad gestacional y sexo, está por debajo de -2 Desviaciones Estándard según las tablas de Carrascosa 2010 (206).

- Hipocalcemia neonatal: calcio plasmático total < 8 mg/dL en recién nacidos a término y < 7 mg/dL en recién nacidos pretérmino

- Síndrome de distress respiratorio, se produce en fetos prematuros (< 35 semanas de gestación) por déficit de surfactante pulmonar y se manifiesta como taquipnea y dificultad respiratoria progresiva que precisa oxigenoterapia

- Malformaciones congénitas (cardiaca, genitourinaria, sistema nervioso, esquelética, gastrointestinal, arteria umbilical)

Para el análisis, dada la baja prevalencia de malformaciones, se consideraron únicamente dos categorías (presencia o ausencia de malformaciones, independientemente del grado y localización de las mismas).

- Hipoglucemia neonatal: glucemia plasmática < 40 mg/dL

- Policitemia neonatal: se define por un hematocrito superior al 65% y/o una hemoglobina superior a 22 g/dl en una muestra de sangre venosa, obtenida al menos 2 horas tras el parto

- Hiperbilirrubinemia neonatal: se define como cifra de bilirrubina plasmática elevada según protocolo del hospital y curvas de referencia propias.

- Sepsis neonatal: síndrome clínico caracterizado por la presencia de los signos sistémicos de infección, acompañados de bacteriemia y/o datos analíticos de leucocitosis, elevación de PCR.

- Trauma obstétrico (distocia de hombro, cefalohematoma)

En los recién nacidos se llevaron a cabo también exámenes antropométricos en cada visita hasta el momento del alta. Utilizamos para la clasificación de peso y longitud las curvas de Carrascosa 2010 (206) y para el perímetro cefálico las curvas de García-Dixhins (207).

Las madres fueron interrogadas sobre síntomas de patología tiroidea en el niño y el pediatra que exploró a los niños consideró los signos clínicos de patología tiroidea.

5.1.2.6. Estudios de laboratorio

El diagnóstico de hipotiroidismo materno fue generalmente realizado por el médico de Atención Primaria o por el ginecólogo antes de la gestación o durante la gestación. Se considera (22,45) un rango de referencia normal para la TSH en el primer trimestre en la mujer gestante entre 0,1-2,5 $\mu\text{U/mL}$, en el 2^o trimestre entre 0,2-3 $\mu\text{U/mL}$ y en el 3^{er} trimestre entre 0,3-3 $\mu\text{U/mL}$.

El manejo de estas mujeres durante la gestación fue realizado por el endocrinólogo o ginecólogo-obstetra. La función tiroidea fue medida periódicamente durante la gestación y el tratamiento sustitutivo con L-tiroxina fue iniciado o ajustado con el objetivo de mantener los niveles hormonales dentro del rango de referencia.

Todas las mujeres estuvieron controladas durante la gestación, ajustando la dosis de levotiroxina en caso de ser requerida para mantener un estado de eutiroidismo. La dosis de levotiroxina fue aumentada en las pacientes que estaban en tratamiento antes de comenzar la gestación al comunicar el embarazo al endocrinólogo o al médico de Atención Primaria según los protocolos de nuestro centro. No se ha registrado en el estudio el número de pacientes que aumentaron la dosis de levotiroxina, ya que no era objetivo del estudio este dato.

5.2. Análisis de las muestras sanguíneas

Para el análisis de las muestras se utilizaron los siguientes preparados comerciales:

- Para la determinación de TSH se utilizó el análisis de quimioluminiscencia en el inmunoanalizador ADVIA Centaur XP (Siemens®); con un coeficiente de variación (CV) intra-ensayo de 1,97-4,69% e inter-ensayo de 3,62-4,28%. Intervalo de medición entre 0,008 y 150 mU/L

- Para la determinación de T4 libre se utilizó el análisis de quimioluminiscencia en el inmunoanalizador ADVIA Centaur XP (Siemens®); con un coeficiente de variación (CV) total entre 3,44 y 4,16%.

Intervalo de medición entre 0,1–12,0 ng/dL (1,3–155 pmol/L).

Los valores publicados en la literatura (Kapelari 2008) que corresponden a la metodología que se emplea en nuestro laboratorio son (66):

Autores/Método	TSH (mU/L)	T4I (pmol/L)	T4I (ng/dl)
Kapelari 2008/ Advia Centaur			
0-1 mes	0,70-18,10	8,50-30,50	0,66-2,36
1-12 meses	1,12-8,21	9,17-25,28	0,71-1,96
1-5 años	0,80-6,26	10,45-22,35	0,81-1,73

Tabla 5. Valores normales de TSH y T4 libre según la edad en el inmunoanalizador ADVIA Centaur XP (Siemens)

- Para la determinación de los anticuerpos antitiroperoxidasa se utilizó el análisis de quimioluminiscencia ADVIA Centaur XP (Siemens®); con una sensibilidad analítica de 25 UI/mL y un coeficiente de variación (CV) total entre 3,1 y 7,6%. Intervalo de medición entre 15 y 1300 UI/mL considerándose positivos los valores superiores a 60 UI/mL.

- Para la determinación de los anticuerpos antitiroglobulina se utilizó el análisis de quimioluminiscencia ADVIA Centaur XP (Siemens®); con una sensibilidad analítica de 30 UI/mL y un coeficiente de variación (CV) total entre 3,9 y 6,6%. Intervalo de medición entre 10 y 500 UI/mL considerándose positivos los valores superiores a 60 UI/mL.

Para la evaluación de la función tiroidea se consideraron las siguientes posibilidades según la edad y los valores de función tiroidea en niños (66,208,209), según los valores de Kapelari publicados en 2008, en el que se utiliza el mismo método de laboratorio Advia Centaur.

- **Primer mes de vida:**

- Normal: TSH 0,70-18,10 mU/L, T4I 0,66-2,36 ng/dL (8,50-30,50 pmol/L)
- Hipotiroidismo clínico o franco: T4I <0,66 ng/dL (<8,50 pmol/L) con TSH >18,10 mU/L
- Hipotiroidismo subclínico: T4I entre 0,66-2,36 ng/dL (8,50-30,50 pmol/L) con TSH >18,10 mU/L
- Hipertiroidismo: T4I >2,36 ng/dl (30,50 pmol/L) con TSH < 0,70 μ U/mL

- **1-12 meses de vida:**

- Normal: TSH 1,12-8,21 mU/L, T4I 0,71-1,96 ng/dL (9,17-25,28 pmol/L)
- Hipotiroidismo clínico o franco: T4I <0,71 ng/dL (<9,17 pmol/L) con TSH >8,21 mU/L
- Hipotiroidismo subclínico: T4I entre 0,71-1,96 ng/dL (9,17-25,28 pmol/L) con TSH >8,21 mU/L
- Hipertiroidismo: T4I >1,96 ng/dl (25,28 pmol/L) con TSH <1,12 mU/L

Para calcular el coste económico de las determinaciones se han utilizado los precios proporcionados por el laboratorio de referencia en **Febrero de 2016**.

- Determinación de TSH: 21,04 euros
- Determinación de FT4: 27,05 euros
- Determinación de Ac. Antitiroglobulina (AcTG): 28,55 euros
- Determinación de Ac. Antiperoxidasa (AcTPO): 28,55 euros

Para calcular el coste económico de las visitas médicas se ha utilizado la información del Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid nº 215, del 10 de septiembre de 2013, pág. 22, en el que se recoge el valor económico de las consultas pediátricas.

- Consulta primera: 191 euros
- Consulta sucesiva: 115 euros

5.3. Análisis de los datos

Se realizó la estadística descriptiva de las variables cuantitativas expresadas como media \pm desviación estándar o mediana [rango intercuartílico, (RIC)] en base al comportamiento normal de la variable. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para confirmar el comportamiento gaussiano de las mismas. Para las variables cualitativas, se utilizaron las distribuciones de frecuencia absoluta y relativa (n, %) respectivamente.

La comparación de los datos cualitativos se realizó mediante el test de Chi-cuadrado o el Test exacto de Fisher. Para los datos cuantitativos la comparación de las variables se realizó con el test de la t-Student para datos independientes como prueba paramétrica y el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica, dependiendo de la distribución de los datos.

Asimismo se realizaron estudios de correlación entre las variables cuantitativas.

Se consideró significación estadística cuando el p-valor fue inferior al error alfa, que para este estudio se consideró del 5%.

Con el objeto de estudiar los factores que pudieran influir sobre el valor de TSH del recién nacido en el primer mes de vida se ha realizado un análisis de regresión lineal utilizando como variables explicativas los datos recogidos de la madre que se pudieran relacionar con este valor.

Todo el análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v. 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.; USA). Considerándose estadísticamente significativas cuando el p-valor obtenido se encuentra por debajo del nivel de error alfa (0,05).

5.4 Consideraciones éticas

El trabajo ha sido aprobado por el Comité de Etica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

No hay ningún conflicto de intereses.

El trabajo no ha sido financiado por ninguna empresa privada.

El consentimiento informado no se ha recogido por escrito, dado que el protocolo seguido con los pacientes ha sido el mismo que se aplicaba en el hospital durante el tiempo de recogida de los datos, pero los padres de los pacientes han estado de acuerdo de forma verbal en que se utilicen los datos para su estudio en conjunto con fines científicos.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Descripción de la población estudiada de madres

Desde Octubre de 2008 hasta Junio de 2013 acudieron a la consulta de Endocrinología Pediátrica 253 recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo autoinmune.

De estos recién nacidos, 72 no cumplieron alguno de los criterios de inclusión, por tanto estudiamos a 181 neonatos nacidos de madres con hipotiroidismo autoinmune durante la gestación que fueron remitidos a la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infanta Sofía de Madrid.

Los resultados de las variables estudiadas en el conjunto de mujeres gestantes con TCA se recogen en la tabla 6.

La edad de la madre fue $33,06 \pm 4,64$ años.

En el grupo de madres estudiado el 68% (N=123) de las mujeres tenía hipotiroidismo clínico/franco, el 27% (N=49) hipotiroidismo subclínico y el 5% (N=9) autoinmunidad positiva con eutiroidismo ($p=0,62$).

El tiempo de evolución de la TCA fue de $38,85 \pm 43,62$ meses, siendo el 39,57% (N=55) diagnosticadas durante la gestación y el 60,43% (N=84) diagnosticadas antes de la gestación ($p=0,47$).

Respecto al diagnóstico de diabetes el 18,03% (N=33) de las madres fueron diabéticas, con la siguiente distribución (Figura 5):

- 7% (N=13) diabetes gestacional con tratamiento dietético
- 9% (N=16) diabetes gestacional con insulino terapia
- 2% (N=4) diabetes pregestacional

Edad madre (años); n=180	33,06 ± 4,64 (17-43)
Diagnóstico madre; n=181	
Hipotiroidismo clínico, n (%)	123 (68%)
Hipotiroidismo subclínico, n (%)	49 (27%)
Autoinmunidad positiva, n (%)	9 (5%)
Tiempo de evolución de la TCA (meses); n=139	38,85 ± 43,62 (2-216)
Diagnóstico TCA; n=139	
Durante la gestación, n (%)	55 (39,57%)
Pregestacional, n (%)	84 (60,43%)
Diabetes materna; n=181	
Sí, n (%)	33 (18,23%)
No, n (%)	148 (81,77%)
Tipo Diabetes	
Gestacional tratamiento dieta, n (%)	13 (39,39%)
Gestacional tratamiento insulina, n (%)	16 (48,48%)
Pregestacional, n (%)	4 (12,12%)
Tratamiento con levotiroxina; n=174	
Sí, n (%)	156 (89,66%)
No, n (%)	18 (10,34%)
Dosis levotiroxina (µg/día); n=156	95,53 ± 40,38
<75 µg/día, n (%)	34 (21,79%)
≥75 µg/día, n (%)	122 (78,20%)
AcTG (UI/mL); n=69	412,24 ± 1253,99
Positivos, n (%)	56 (81,16%)
Negativos, n (%)	13 (18,84%)
AcTPO (UI/mL); n=85	1943,64 ± 3941,12
Positivos, n (%)	77 (90,59%)
Negativos, n (%)	8 (9,41%)

Tabla 6. Resultados de las variables analizadas en el grupo de madres con TCA.

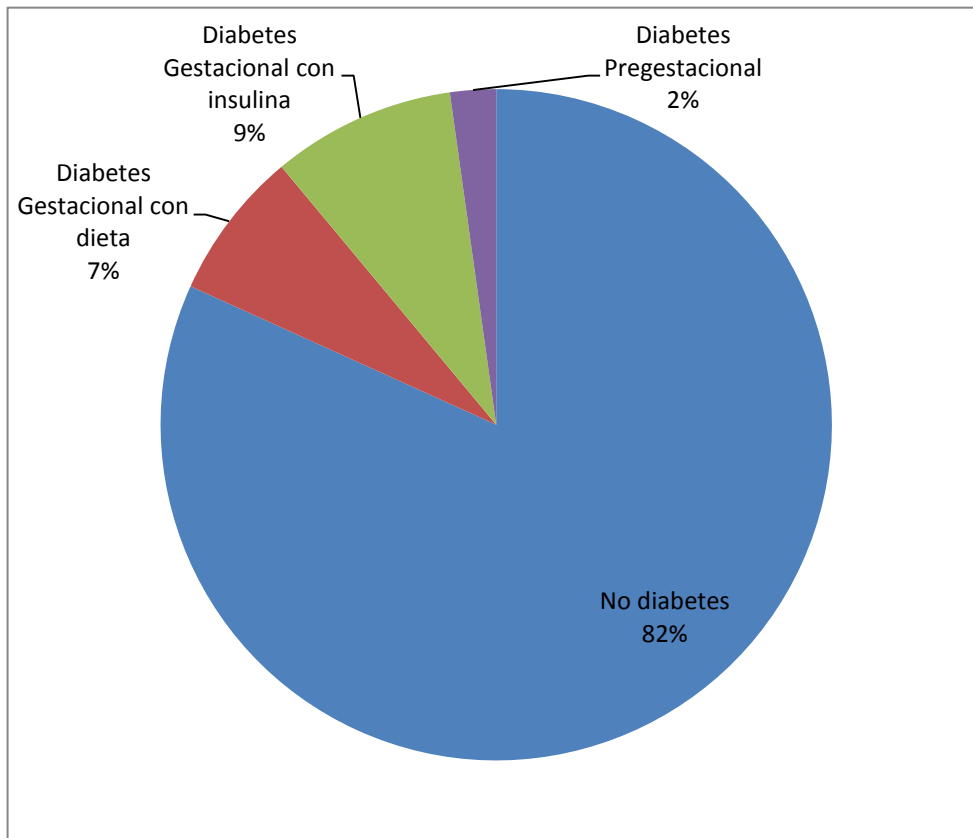


Figura 5. Representación gráfica de que la frecuencia de mujeres sin diabetes, con diabetes gestacional tratada con insulina, con diabetes gestacional tratada con dieta o con diabetes pregestacional.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de mujeres diagnosticadas de diabetes según el tiempo de evolución de la TCA. El 18,18% (N=10) de las mujeres diagnosticadas de TCA en la gestación eran diabéticas. El 22,62% (N=19) de las mujeres diagnosticadas de TCA antes de la gestación eran diabéticas (figura 6).

El porcentaje de mujeres que precisaron levotiroxina fue menor en las mujeres diabéticas de nuestra serie 66,67% (N=22) frente a 95,04% (N=134) en las no diabéticas, $p=0,000$.

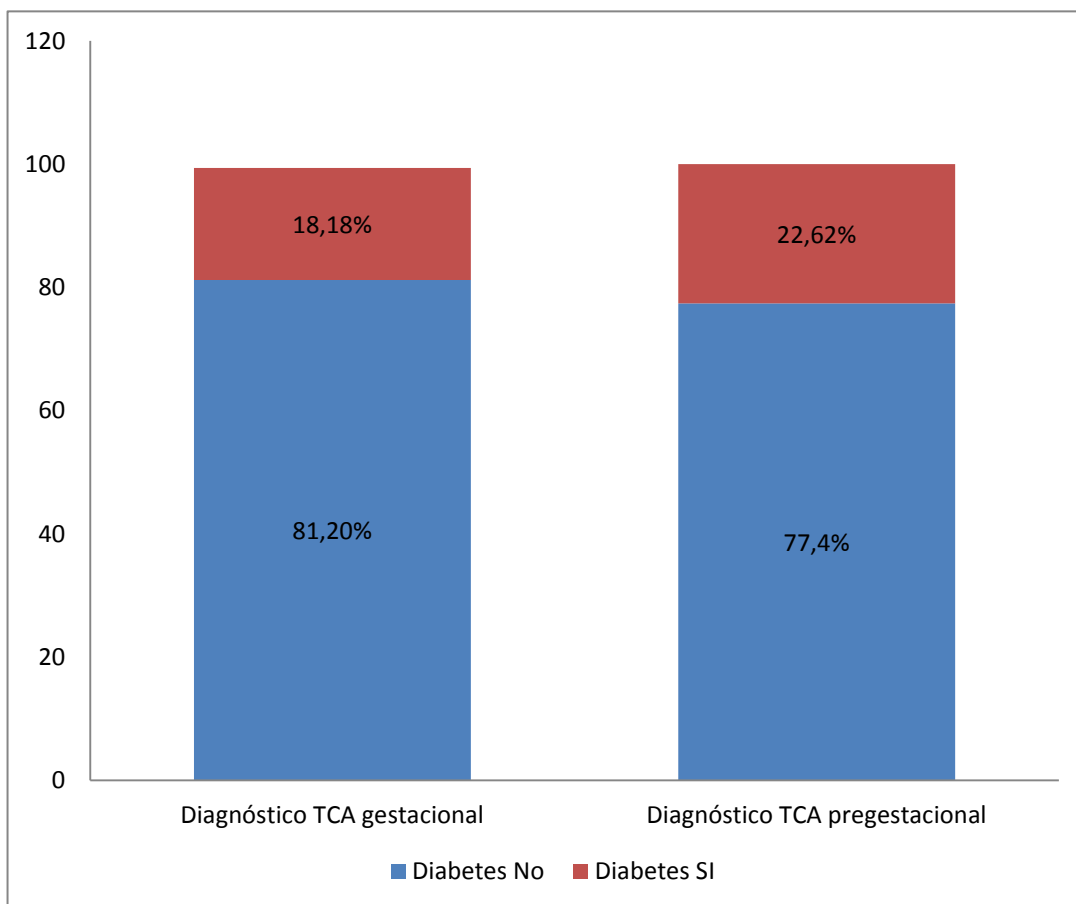


Figura 6. Representación gráfica del porcentaje de mujeres diabéticas según el momento de diagnóstico de TCA gestacional o pregestacional.

El 10,34% de las mujeres (N=18) no requirieron tratamiento con levotiroxina durante la gestación, frente a un 89,66% (N=156) que precisaron tratamiento sustitutivo con levotiroxina durante el embarazo. El porcentaje de mujeres que precisaron tratamiento con levotiroxina durante la gestación fue superior en las mujeres que habían sido diagnosticadas antes del embarazo (93%) que en las mujeres que habían sido diagnosticadas de su patología tiroidea durante la gestación (87%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 7).

La dosis de levotiroxina durante el embarazo, independientemente del tiempo de evolución de la TCA, fue de $95,5 \pm 40,4 \mu\text{g/d}$. Un 21,79% de los casos (N=34) precisaron dosis menor a $75 \mu\text{g/d}$ y un 78,2% (N=122) precisaron dosis superior o igual a $75 \mu\text{g/d}$. Sólo 4 de estos casos precisaron una dosis superior a $200 \mu\text{g/d}$.

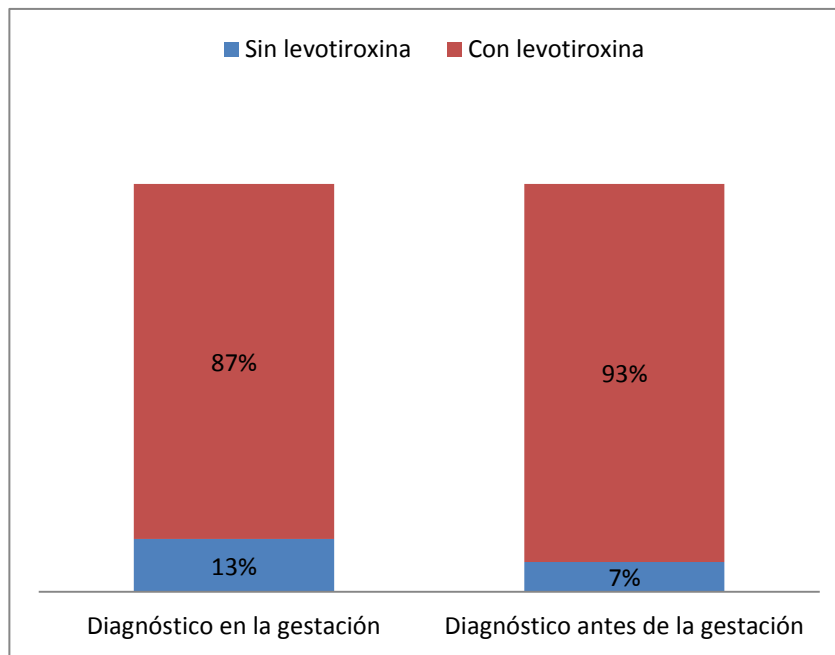


Figura 7. Representación gráfica del porcentaje de mujeres que precisaron tratamiento con levotiroxina según el momento de diagnóstico antes o durante el embarazo.

Las madres con diagnóstico de TCA previo a la gestación precisaron una dosis de levotiroxina diaria significativamente mayor para mantener el estado de eutiroidismo que las madres diagnosticadas durante la gestación ($100 [50] \mu\text{g/d}$ vs. $88 [50] \mu\text{g/d}$; $p=0,003$).

Respecto al tipo de diagnóstico de TCA según el momento de diagnóstico a las madres (Figura 8):

De las mujeres que fueron diagnosticadas de TCA durante la gestación:

- el 9% (N=5) autoinmunidad positiva con eutiroidismo.
- el 51% (N=28) hipotiroidismo subclínico
- el 40% (N=22) presentaban hipotiroidismo clínico/franco

De las mujeres con diagnóstico de TCA pregestacional:

- el 2,4% (N=2) autoinmunidad positiva con eutiroidismo
- el 15,5% (N=13) hipotiroidismo subclínico
- el 82,1% (N=69) presentaban hipotiroidismo clínico/franco

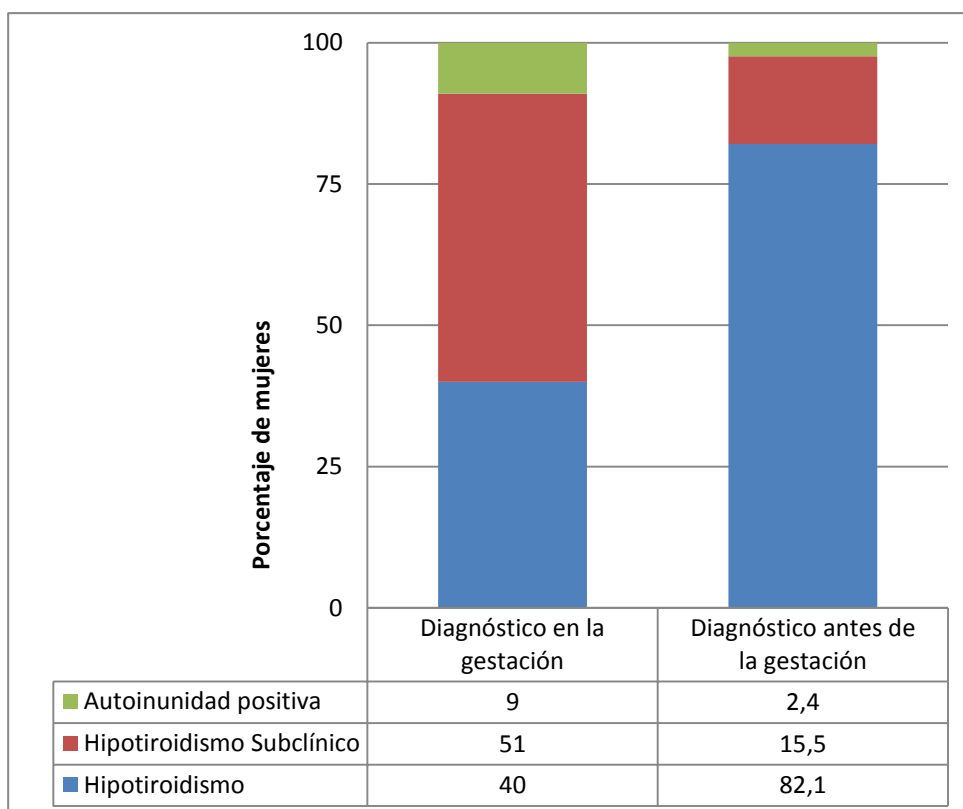


Figura 8. Representación gráfica de la distribución del diagnóstico de TCA según el momento de diagnóstico (gestacional o pregestacional).

Respecto a las determinaciones de AcTG y AcTPO en las mujeres gestantes, se realizaron AcTG en 69 mujeres, con una media de $412,24 \pm 1253,99$ UI/mL. En estas mujeres en las que se realizó determinación de AcTG el 81,16% (N=56) fueron positivos y el 18,84% (N=13) fueron negativos.

En 85 mujeres se recogió el resultado de los AcTPO durante la gestación, con una media de $1943,64 \pm 3941,12$ UI/mL. En estas mujeres en las que se realizó determinación de AcTPO el 90,59% (N=77) fueron positivos y el 9,41% (N=8) fueron negativos.

Un 77,42% (N=24) de las madres diagnosticadas de TCA durante la gestación tenían los AcTG positivos, frente a un 83,33% (N=25) de las diagnosticadas antes de la gestación sin encontrar diferencia estadísticamente significativa (Figura 9).

En las madres diagnosticadas de TCA durante la gestación los títulos de AcTG fueron superiores $126,0 [177,1]$ UI/mL, frente a los títulos de las madres diagnosticadas de TCA pregestacional $109,25 [106,97]$ UI/mL, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

Un 88,10% (N=37) de las madres diagnosticadas de TCA durante la gestación tenían los AcTPO positivos, frente a un 90,32% (N=28) de las diagnosticadas antes de la gestación, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa (Figura 9).

En las madres diagnosticadas de TCA durante la gestación los títulos de AcTPO fueron superiores $825,250 [2016,75]$ UI/mL a los títulos de las madres diagnosticadas de TCA pregestacional $613,5 [1761,70]$ UI/mL, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

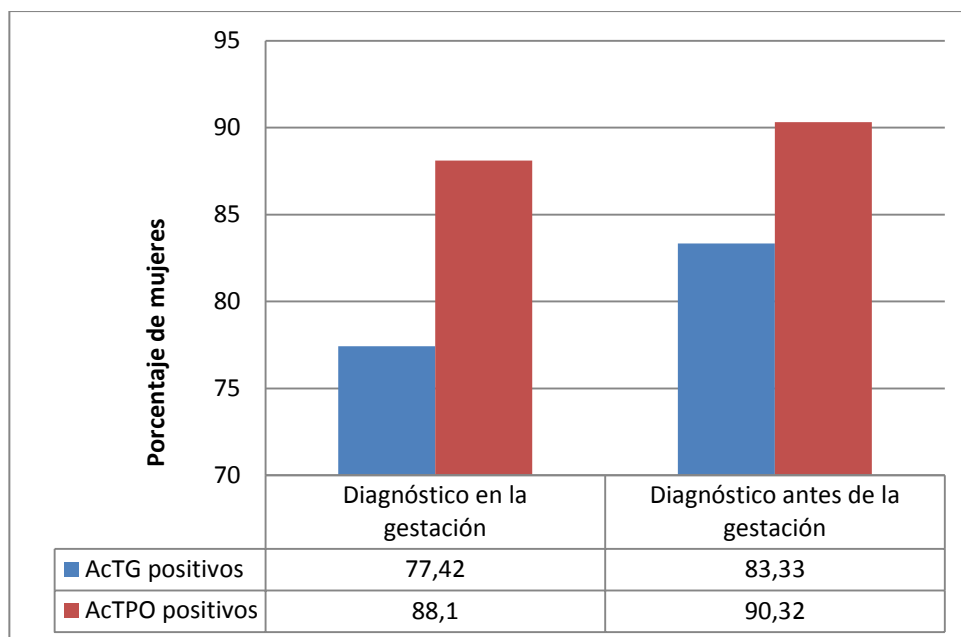


Figura 9. Representación gráfica de la frecuencia de mujeres con AcTG+ y con AcTPO+ según el momento del diagnóstico de TCA gestacional o pregestacional.

En esta serie el 3,87% (N=7) de las mujeres tenían otra patología autoinmune, el 3,87% (N=7) tuvieron patología relacionada con la gestación (hipertensión arterial, preeclampsia) y el 10,5% (N=19) tenían otra patología no autoinmune.

En los casos con otra patología autoinmune se recogieron los siguientes casos:

- Gastritis crónica autoinmune: 2 pacientes
- Enfermedad de Chron: 1 paciente
- Pénfigo: 1 paciente
- Vitíligo: 2 pacientes
- Púrpura Trombocitopénica Idiopática crónica: 1 paciente
- Bocio Multinodular: 3 pacientes (no incluidos como otra patología materna autoinmune puesto que es una presentación clínica de la TCA)

En los casos de patología relacionada con la gestación se

recogieron los siguientes casos:

- Hipertensión Arterial: 5 pacientes
- Polihidramnios: 1 paciente
- Oligoamnios: 1 paciente

En los casos de patología no autoinmune se recogieron los siguientes casos (N=19, algunas mujeres tenían varios diagnósticos):

- Obesidad: 5 pacientes
- Déficit de vitamina D: 4 pacientes
- Asma: 1 paciente
- Dilatación piélica severa: 1 paciente
- Arritmia cardiaca (Wolff-Parkinson-White): 1 paciente
- Epilepsia: 1 paciente
- Déficit de Factor V de Leyden: 3 paciente
- Intolerancia a los Hidratos de Carbono: 2 pacientes
- Alteración de la Glucosa en Ayunas: 1 paciente
- Osteocondromatosis múltiple: 1 paciente
- Diabetes mellitus tipo Mody 2: 1 paciente
- Prolapso mitral con insuficiencia venosa: 1 paciente
- Sífilis: 1 paciente
- Talasemia menor: 1 paciente
- Endometriosis: 1 paciente
- Nódulo tiroideo: 1 paciente
- Hepatitis C: 1 paciente
- Apnea del Sueño: 1 paciente

6.2. Descripción de la población de recién nacidos

De los recién nacidos estudiados el 55,25% (N=100) eran varones y el 44,75% (N=81) eran mujeres.

Todos los neonatos incluidos en el estudio fueron nacidos a término (>37 semanas de edad gestacional) con una media de 39,21

RESULTADOS

$\pm 1,16$ semanas de edad gestacional (mediana 39 semanas) (rango: 37 - 41 semanas).

El parto fue eutócico en el 72,47% (N=129), instrumental en el 10,11% (N=18) y realizado por cesárea en el 17,42% (N=31). (Figura 10).

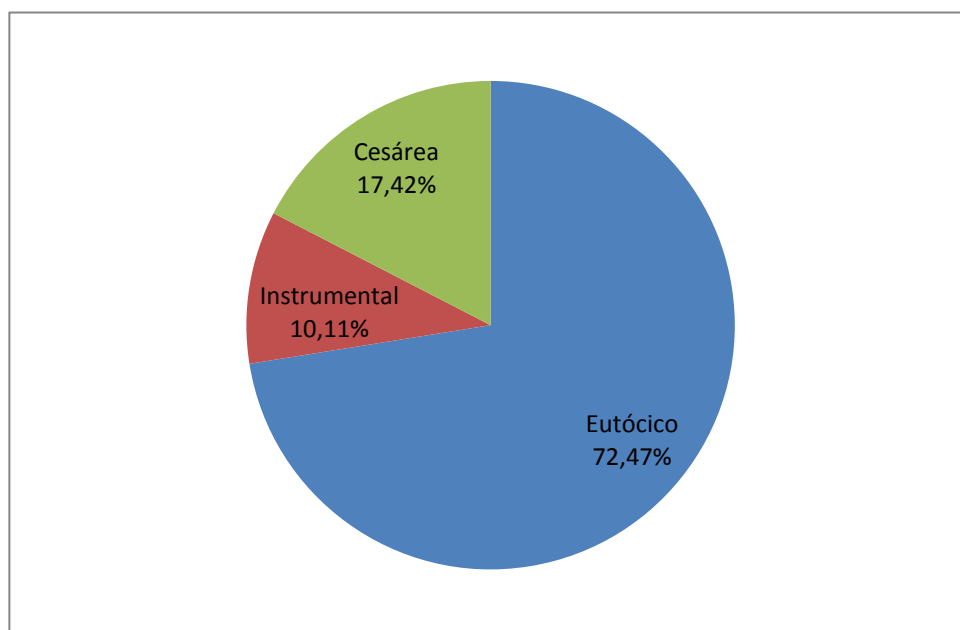


Figura 10. Representación gráfica del porcentaje de partos eutócicos, instrumentales o por cesárea en nuestro grupo de neonatos.

La puntuación de Apgar al minuto fue $8,67 \pm 0,96$ y a los 5 minutos $9,76 \pm 0,51$. Esta puntuación fue ≤ 6 al minuto en 6 casos (3,31%) y ≥ 8 a los 5 minutos en todos los casos.

Patología neonatal:

Se recogieron los siguientes tipos de patología neonatal:

MALFORMACIONES CONGÉNITAS:

- Alteraciones de la arteria umbilical: 3 recién nacidos (1.65%), 2 arterias umbilicales únicas y una arteria umbilical triple
- Alteraciones cardiológicas:

- Comunicación interventricular perimembranosa: un recién nacido (0,55%)
- Alteraciones cutáneas:
 - Apéndice preauricular: un recién nacido (0,55%)
 - Quiste de cola de ceja: un recién nacido (0,55%)
- Ectasia piélica: 5 recién nacidos (2,76%)
- Inmadurez de cadera: 3 recién nacidos (1,65%)
- Pie taloalگو: un recién nacido (0,55%)
- Pie equinovaro: un recién nacido (0,55%)
- Quiste periventricular: un recién nacido (0,55%)
- Laringomalacia: un recién nacido (0,55%)
- Hipospadias: un recién nacido (0,55%)

PATOLOGÍA NO MALFORMATIVA:

- Distres Respiratorio Inmediato: 3 recién nacidos (1,65%)
- Sospecha de sepsis: 3 recién nacidos (1,65%)
- Ictericia: 4 recién nacidos (2,20%)
- Hipoglucemia: 6 recién nacidos (3,3%)
- Traumatismo obstétrico: Fractura de clavícula: un recién nacido (0,55%)
- Hipocalcemia: un recién nacido (0,55%)
- Hiponatremia: un recién nacido (0,55%)
- Policitemia: un recién nacido (0,55%)
- Trombopenia: un recién nacido (0,55%)

En ninguno de los casos difiere de la incidencia habitual en el periodo neonatal (210,211).

Antropometría al nacimiento

En la tabla 7 se recogen los resultados de los parámetros antropométricos al nacimiento.

	Media	Mediana	Percentil	DE
Peso RN (g); n=173	3239,16 ± 402,51	3220 [2200-4950]	45,33 ± 25,05	-0,13 ± 0,85
Longitud RN (cm); n=160	49,38 ± 1,96	49,50 [45,00-57,50]	39,00 ± 26,80	-0,41 ± 0,96
Perímetro Cefálico RN (cm); n=157	34,22±1,22	34,00 [31,00-38,50]	40,36 ± 23,35	-0,30 ± 0,76

Tabla 7. Resultados de los parámetros antropométricos al nacimiento

Al nacimiento el 1,63% de los recién nacidos (N=3) tenían peso por debajo de -2 DE, todos con longitud también por debajo de -2 DE. En total 8 niños tenían una longitud al nacimiento por debajo de -2 DE. Por tanto encontramos una incidencia de PEG del 4,41% (N=8).

El 4,41% (N=8) de los recién nacidos cumplían la definición de PEEG (definido como peso al nacimiento >p90) (212). Ningún niño tuvo al nacimiento longitud por encima de 2 DE.

	0-31 ddv	32-60 ddv	61-90 ddv	91-120 ddv	>120 ddv
TSH	69	114	46	31	62
T4I	74	115	47	33	62
AcTG	49	76	26	18	50
AcTPO	48	114	44	34	61
Peso	206	83	40	26	42
DE peso	206	83	40	26	42
Longitud	188	75	35	24	41
DE longitud	188	75	35	24	41
Perímetro cefálico	166	20	5	9	4
DE perímetro cefálico	166	20	5	9	4

Tabla 8. Número de pacientes de cada variable estudiada según los grupos de edad

Las distintas situaciones analíticas que nos encontramos considerando los valores de TSH y T4I (N=324) y aplicando los valores de referencia de nuestro laboratorio (Kapelari 2008) son:

- En menores de un mes de vida:
 - 97,10% (67/69) tenían normofunción tiroidea
 - 2,85% (2/70) tenían TSH >10 mU/L (uno de ellos con T4I normal y otro con T4I elevada)
 - (4/74) tenían T4 elevada (5.4%); 3 de ellos no tenían TSH
- En mayores de un mes de vida:
 - 96,45% (245/254) tenían normofunción tiroidea
 - 0,78% (2/254) tenían TSH baja y T4I normal
 - 2,75% (7/254) tenían TSH>8,21 mU/L (6 con T4I normal y uno con T4I alta)

	Valor TSH>10	1er control	2º Control	3er control	4º control
ID 17	24h: TSH 26,49 mU/L T4I 1,54 ng/dL	82 ddv: TSH 2,45 mU/L T4I 1,28 ng/dL			
	48h: TSH 19,78 mU/L T4I 2,62 ng/dL	72 ddv: TSH 5,7 mU/L T4I 1,15 ng/dL	94 ddv: TSH 3,61 mU/L T4I 1,3 ng/dL	197 ddv: TSH 3,4 mU/L T4I 1,18 ng/dL	264 ddv: TSH 3,37 mU/L T4I 1,39 ng/dL
ID 118	35 ddv: TSH 10,3 mU/L T4I 1,17 ng/dL	68 ddv: TSH 9,11 mU/L T4I 1,44 ng/dL	83 ddv: TSH 4,25 mU/L T4I 1,18 ng/dL	122 ddv: TSH 4,28 mU/L T4I 1,11 ng/dL	
	49 ddv: TSH 11,03 mU/L T4I 2,33 ng/dL	56 ddv: TSH 7,04 mU/L T4I 0,95 ng/dL	84 ddv: TSH 2,57 mU/L T4I 0,99 ng/dL	196 ddv: TSH 1,51 mU/L T4I 1,09 ng/dL	

Tabla 9. Pacientes con TSH superior a 10 mU/L en alguna determinación. VR: Valores de referencia. VR 0-1 mes: TSH 0,70-18,10 mU/L, T4I 0,66-2,36 ng/dL. VR 1-12 meses: TSH 1,12-8,21 mU/L, T4I 0,71-1,96 ng/dL

El 2,21% del total de pacientes (4/181) presentaron valores de TSH superiores a 10 mU/L en algún momento del seguimiento (Tabla 9), dos de ellos en las primeras 48 horas de vida y los otros dos entre los 35 y 50 días de vida. En los controles posteriores se observó disminución de los valores de TSH hasta valores dentro del rango de referencia, por lo que no se inició tratamiento con

levotiroxina.

Después del mes de vida el 2,75% (7/254) de los valores de TSH estaban por encima de los límites de referencia (TSH>8,21 mU/L), 2 de ellos correspondían al mismo paciente, por lo que el total de pacientes fue del 3,31% (6/181). En ninguno de estos casos la T4l era inferior a los valores de referencia. Estos pacientes no fueron tratados con levotiroxina ya que al repetir la analítica en todos ellos la TSH estaba dentro de los valores de referencia (Tabla 10).

	TSH > 8,21 mU/L	Edad y TSH 1er control	Edad y TSH al alta	AcTG	AcTPO
ID 16	49 ddv; 11,03 mU/L	56 ddv; 7,04 mU/L	196 ddv; 1,51 mU/L	Negativos	<100 UI/mL
ID 34	43 ddv; 9,35 mU/L	65 ddv; 7,14 mU/L	114 ddv; 5,55 mU/L	Negativos	Negativos
ID 115	31 ddv; 6,6 mU/L	107 ddv; 5,21 mU/L	107 ddv; 5,21 mU/L	Negativos	Positivos
ID 118	35 ddv; 10,3 mU/L	68 ddv; 9,11 mU/L	122 ddv; 4,28 mU/L	Negativos	Negativos
ID 159	31 ddv; 1,8 mU/L	59 ddv; 8,38 mU/L	110 ddv; 4,21 mU/L	Negativos	Negativos
D 241	45 ddv; 8,52 mU/L		66 ddv; 4,05mU/L	Negativos	<100 UI/mL

Tabla 10. Pacientes que presentaron TSH>8,21 mU/L (por encima de los valores de referencia) después del mes de vida y valores de TSH, AcTG y AcTPO en el momento del fin del seguimiento.

El 18,58% (47/253) de los valores de TSH por encima del mes de vida estaban ligeramente elevados (entre 5 y 10 mU/L), ninguno con T4l baja.

- 29 en el segundo mes de vida
- 7 en el tercer mes de vida
- 7 en el cuarto mes de vida
- 6 de más de 4 meses de edad

	Días de vida	TSH (mU/L)	T4 libre (ng/dl)	AcTG (UI/mL)	AcTPO (UI/mL)
ID 52	32	4,79	1,06	14,9	252
	159	0,98	1,23	19,3	89,3
ID 111	30	2,5	1,33		506,7
	100	0,93	1,29		144,3

Tabla 11. Pacientes con TSH por debajo de los límites de normalidad

El 1,10% de pacientes (2/181) tuvieron TSH ligeramente por debajo del rango de referencia (VR 1-12 meses: TSH 1,12-8,21 mU/L, T4I 0,71-1,96 ng/dL) con T4I normal (Tabla 11).

	TSH >10	TSH 5-10	TSH normal	TSH baja	T4I baja	T4I normal	T4I alta
1 ^{er} mes de vida	2/69 (2,89%)	15/69 (23,18%)	52/69 (75,36%)	0/69 (0%)	0/74 (0%)	70/74 (94,59%)	4/74 (5,40%)
2 ^o mes de vida	2/114 (1,75%)	29/114 (25,44%)	82/114 (71,93%)	1/114 (0,88%)	0/115 (0%)	114/115 (99,1%)	1/115 (0,9%)
3 ^{er} mes de vida	0/46 (0%)	7/46 (15,22%)	39/46 (84,78%)	0/46 (0%)	0/47 (0%)	47/47 (100%)	0/47 (0%)
4 ^o mes de vida	0/31 (0%)	6/31 (19,35%)	25/31 (80,65%)	0/31 (0%)	0/33 (0%)	32/33 (100%)	0/33 (0%)
> 4 meses de vida	0/62 (0%)	6/62 (9,68%)	55/62 (88,70%)	1/62 (1,61%)	0/62 (0%)	62/62 (100%)	0/62 (0%)

Tabla 12. Pacientes clasificados según valores de TSH y T4I en función de la edad.

El 1,45% (5/345) de las determinaciones de T4I estaban por encima del rango de referencia, 4 con menos de un mes de vida y 1 con 49 días de vida. Todos se normalizaron posteriormente. Ningún paciente presentó T4I por debajo del rango de referencia para la edad (Tabla 12).

Total pacientes 181	N	Porcentaje
TSH > 10 mU/L (en el total de pacientes)	4	2,20%
TSH > 10 mU/L (en <1 mes de vida)	2	1,10%
TSH > 10 mU/L (en >1 mes de vida)	2	1,10%
TSH > 8,21 mU/L (en >1 mes de vida)	6	3,31%
TSH > 8,21 mU/L (en el total de pacientes)	8	4,42%
TSH 5-10 mU/L (en > 1 mes de vida)	40	22,10%
TSH alta	8	4,41%
TSH baja	2	1,10%
T4 libre alta	5	2,76%

Tabla 13. Frecuencia de alteraciones en la función tiroidea

	N	Porcentaje
Primer mes de vida (N=69)		
TSH normal y T4 libre normal	67	97,10%
TSH elevada y T4 libre elevada	1	1,44%
TSH elevada y T4 libre normal	1	1,44%
1-12 meses (N=253)		
TSH >10 mU/L y T4 libre normal	1	0,40%
TSH >10 mU/L y T4 libre elevada	1	0,40%
TSH 5-10 mU/L y T4 libre normal	47	18,58%
TSH baja y T4 libre normal	2	0,80%
TSH 1,12-8,21 mU/L y T4 libre normal	244	96,44%
TSH >8,21 mU/L y T4 libre normal	7	2,76%
TSH 1,12-5 mU/L y T4 libre normal	201	79,44%

Tabla 14. Resultados según los valores de TSH y T4 libre

El tiempo medio de seguimiento ha sido $89,26 \pm 91,11$ días, con un máximo de 731 días.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a valor de TSH, T4I, AcTG ni AcTPO en los recién nacidos en función de si las madres tenían AcTG o AcTPO positivos o negativos.

117 pacientes tienen resultados de ambos anticuerpos AcTG y AcTPO y 60 pacientes sólo de AcTPO (al tener AcTPO >60 UI/mL no se realizó determinación de AcTG). Sólo un paciente tiene AcTG (positivos) y no tiene AcTPO. En la primera determinación del estudio 82,58% de pacientes (N= 147) tienen AcTG y/o AcTPO positivos (Tabla 15).

Total pacientes 178	Pacientes
AcTG + / AcTPO +	16 (8,9%)
AcTG - / AcTPO +	63 (35,4%)
AcTG + / AcTPO -	7 (3,9%)
AcTG - / AcTPO -	31 (17,4%)
AcTG + / --	1 (0,56%)
AcTPO + / --	60 (33,7%)
AcTPO+ y/o AcTG+	147 (82,58%)

Tabla 15. Resultados de estudios de autoinmunidad (AcTG y/o AcTPO) en la primera determinación del estudio

Ningún paciente precisó tratamiento con levotiroxina durante el seguimiento.

Todos los niños tuvieron parámetros auxológicos normales durante el seguimiento, sin signos ni síntomas de alteración de la función tiroidea ni otros problemas médicos llamativos.

La edad gestacional al nacimiento de los hijos de las mujeres que fueron diagnosticadas de su tiroiditis antes del embarazo fue mayor que en los hijos de las mujeres que fueron diagnosticadas de TCA durante el embarazo, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,025$) 40,07 [1,49] semanas vs. 39,57 [1,43] semanas.

En función del diagnóstico de patología tiroidea de la madre (hipotiroidismo franco, hipotiroidismo subclínico o positividad de anticuerpos antitiroideos con eutiroidismo) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad de la madre, título de AcTG y AcTPO maternos, edad gestacional del RN, valores de TSH, T4I, AcTG y AcTPO del RN, tiempo de seguimiento del RN y títulos de AcTG y AcTPO del hijo en el momento del alta.

Según la dosis de levotiroxina precisada por la madre durante el embarazo, los hijos cuyas madres precisaron una dosis menor a 75

$\mu\text{g/día}$ presentaron AcTPO 63,55 [89,53] UI/mL, frente a aquéllos cuyas madres precisaron una dosis mayor o igual a 75 $\mu\text{g/día}$ que presentaron AcTPO 234,15 [1086,83] UI/mL, con $p=0,005$.

En función del diagnóstico de patología no tiroidea materna no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a AcTG, AcTPO maternos, peso, longitud y perímetro cefálico, nivel de TSH, T4I, AcTG ni AcTPO del recién nacido.

La existencia de patología neonatal fue independiente del tiempo de evolución de la patología tiroidea materna, de la dosis de levotiroxina materna durante el embarazo, de la positividad de los AcTG ni AcTPO maternos ni título de los mismos, o del valor de TSH, T4I, AcTG y AcTPO del recién nacido.

Estudiamos si existía correlación estadísticamente significativa entre las distintas variables. En la tabla 16 se muestran las correlaciones estadísticamente significativas.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre AcTG de la madre y AcTPO de la madre.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre TSH del RN y AcTG o AcTPO maternos, AcTG del RN, AcTPO del RN, perímetro cefálico del RN.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre T4I del RN y AcTG o AcTPO maternos, AcTG o AcTPO del RN, peso del RN.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre AcTG del RN y AcTG o AcTPO de la madre, AcTPO del RN, peso, longitud ni perímetro cefálico del RN.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre AcTPO del RN y AcTG maternos, peso o longitud del RN.

Existe correlación positiva entre los AcTPO de la madre y los AcTPO del recién nacido ($p < 0,01$, $r = + 0,59$).

Correlaciones	Valor de r	p valor
TSH RN - T4I RN	$r = + 0,37$	$< 0,001$
TSH RN - Peso RN	$r = - 0,29$	$< 0,05$
TSH RN - Longitud RN	$r = - 0,27$	$< 0,05$
T4I RN- Longitud RN	$r = - 0,30$	$< 0,05$
T4I RN- Perímetro Cef. RN	$r = - 0,33$	$< 0,05$
AcTPO RN- Per. Cef. RN	$r = + 0,25$	$< 0,05$
AcTPO RN- AcTPO madre	$r = + 0,59$	$< 0,001$

Tabla 16. Correlaciones estadísticamente significativas en esta serie

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre TSH, T4 libre, AcTG, AcTPO con la Edad Gestacional, tiempo de evolución de la patología tiroidea de la madre, dosis de levotiroxina durante el embarazo, parámetros antropométricos, edad de la madre o tipo de lactancia.

El nivel de AcTPO de la madre fue directamente proporcional al tiempo de evolución de la patología tiroidea, pero la correlación no fue estadísticamente significativa.

Estudio por grupos de edad:

EN EL PRIMER MES DE VIDA

	N	Porcentaje
TSH normal	67/69	97,10%
TSH alta (>10 mU/L)	2/69	2,90%
TSH 5-10 mU/L	15/69	21,74%
T4 libre normal	70/74	94,59%
T4 alta	4/74	5,41%
AcTG positivos	16/48	33,33%
AcTPO positivos	59/73	80,82%

Tabla 17. Función tiroidea en el primer mes de vida

	Media	DE
Peso (gr); N=203	3384,9 gr	559 gr
DE peso; N=203	-0,13	0,84
Longitud (cm); N=185	50 cm	2,6 cm
DE longitud; N=185	-0,33	0,97
Perímetro cefálico (cm); N=164	34,3 cm	1,3 cm
DE perímetro cefálico; N=164	-0,27	0,76
TSH (mU/L); N=69	4,47 mU/L	3,7 mU/L
T4I (ng/dL); N=74	1,51 ng/dl	0,41 ng/dl
AcTG (UI/mL); N=48	260,72 UI/mL	1217,21 UI/mL
AcTPO (UI/mL); N=73	580,95 UI/mL	922,72 UI/mL

Tabla 18. Valores antropométricos y función tiroidea en el primer mes de vida

En el primer mes de vida el 33,33% (N=16) de los recién nacidos tenían AcTG positivos y el 80,82% (N=59) tenían AcTPO positivos (Tabla 17). De los RN con AcTPO positivos la media fue $580,94 \pm 922,72$ UI/mL y de los RN con AcTPO negativos la media fue de $29,50 \pm 12,79$ UI/mL (Tabla 18).

Según el momento del diagnóstico de la TCA a la madre (antes de la gestación o durante la gestación):

- No se encontraron diferencias significativas en el peso, longitud o perímetro cefálico al nacimiento
- No se encontraron diferencias significativas en el número de visitas hospitalarias que se realizaron
- No se encontraron diferencias significativas en la TSH ni en la T4I en el primer mes de vida.
- Los hijos de las madres con diagnóstico pregestacional tenían niveles más altos de AcTG (con diferencia estadísticamente significativa) 23,30 [31,8] UI/mL vs. 49,05 [40,9] UI/mL, ($p=0,040$).
- Los niveles de AcTPO en el primer mes de vida son significativamente mayores en los hijos de las mujeres que fueron diagnosticadas de su patología tiroidea antes del embarazo 301,30 [1178,87] UI/mL vs. 95,40 [185,15] UI/mL ($p=0,007$).

Según el tratamiento con levotiroxina recibido por la madre durante la gestación:

- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso, longitud, TSH, T4I, AcTG, AcTPO en el primer mes de vida.

Según la dosis de levotiroxina precisada por la madre durante el embarazo (dosis mayor o igual a 75 µg de levotiroxina al día o menor a 75 µg de levotiroxina al día):

- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor de TSH en el primer mes de vida (3,80 mU/L [3,02] en aquéllos cuyas madres tomaban una dosis mayor o igual a 75 µg de levotiroxina al día vs. 3,25 mU/L [2,18] en aquéllos cuyas

madres tomaban una dosis menor a 75 µg de levotiroxina al día).

- Se encontraron valores mayores de T4l (1,41 [0,31] ng/dL vs. 1,34 [0,25] ng/dL) $p=0,041$, AcTG (45,20 [70,90] UI/mL vs. 20,40 [27,15] UI/mL) $p=0,028$ y AcTPO (281,15 [1170,87] UI/mL vs. 79,50 [93,05] UI/L) $p=0,002$ en el primer mes de vida en los recién nacidos cuyas madres tomaban una dosis mayor o igual a 75 µg de levotiroxina al día.
- Los recién nacidos cuyas madres tomaban una dosis de levotiroxina ≥ 75 µg al día tenían mayor frecuencia de presentar AcTPO positivos en el primer mes de vida (84,21%), respecto a aquéllos cuyas madres tomaban una dosis de levotiroxina < 75 µg al día (50%) $p=0,036$.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de la madre, el diagnóstico de diabetes, los valores de AcTG y AcTPO maternos, la edad gestacional del recién nacido, el tipo de parto y la TSH del recién nacido.

Según el diagnóstico de diabetes de las madres:

- Los hijos de madres con diabetes durante el embarazo tenían TSH en el primer mes de vida mayor que los hijos de madres sin diabetes en el embarazo 5,63 mU/L [3,56] vs. 3,66 mU/L [1,99] ($p=0,031$).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de la madre, los valores de AcTG y AcTPO maternos, la edad gestacional del recién nacido, el tipo de parto, la T4 libre, los AcTG y los AcTPO del recién nacido.

Según el tipo de lactancia durante el primer mes de vida:

- En el primer mes de vida 169 recién nacidos (87%) estaban alimentados con lactancia materna y 25 (13%) con lactancia

artificial, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a peso, longitud, perímetro cefálico, valores de TSH, T4libre, AcTG ni AcTPO del recién nacido.

EN EL SEGUNDO MES DE VIDA

	Media	DE
Peso (gr); N= 83	4626,02	562,28
DE peso; N= 83	0,066	0,78
Longitud (cm); N=75	55,04	2,13
DE longitud; N= 75	0,051	0,76
Perímetro cefálico (cm); N=20	37,85	1,66
DE perímetro cefálico; N=20	0,56	1,2
TSH (mU/L); N=112	3,88	2,09
T4I (ng/dL); N= 115	1,28	0,18
AcTG (UI/mL); N=75	72,36	331,482
AcTPO (UI/mL); N=114	361,78	599,81

Tabla 19. Valores antropométricos y función tiroidea en el segundo mes de vida

En el segundo mes de vida ningún paciente tenía TSH por debajo del rango de referencia, 96,43% (N=108) tenían TSH normal, y 3,57% (N=4) tenían TSH por encima del rango de referencia.

82 pacientes (73,21%) tenían TSH <5 mU/L, 28 pacientes (25%) tenían TSH entre 5 y 10 mU/L, y 2 pacientes (1,78%) tenían TSH >10 mU/L.

Tenían T4I normal el 99,12% de los pacientes (N=113) y un paciente por encima del rango de referencia (0,86%).

Los AcTG fueron positivos en el 12% (N=9) y los AcTPO fueron positivos en el 80,70% (N=92). De los que tenían AcTPO positivos la media fue 361,78 ± 599,81 UI/mL. De los que tenían AcTPO negativos la media fue 28,53 ± 10,58 UI/mL.

Estaban alimentados con lactancia materna 87 pacientes (79,82%) y con lactancia artificial 22 pacientes (20,18%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH ni T4I, AcTG ni AcTPO en los niños según el tipo de lactancia en ese momento ni la dosis de levotiroxina utilizada por las madres, ni el tiempo de evolución de la patología tiroidea de las madres.

EN EL TERCER MES DE VIDA

	Media	DE
Peso (gr); N= 40	5662	850,89
DE peso; N= 40	0,17	0,89
Longitud (cm); N= 35	58,45	2,46
DE longitud; N= 35	0,09	0,77
Perímetro cefálico (cm); N= 5	39,2	1,6
DE perímetro cefálico; N= 5	0,32	0,48
TSH (mU/L); N= 46	3,39	1,81
T4I (ng/dL); N= 47	1,22	0,13
AcTG (UI/mL); N= 26	32,4	22,26
AcTPO (UI/mL); N= 45	274,87	380,13

Tabla 20. Valores antropométricos y función tiroidea en el tercer mes de vida.

En el tercer mes de vida ningún paciente tenía TSH por debajo del rango de referencia, 44 pacientes (95,65%) tenían TSH normal, y 2 pacientes (4,35%) tenían TSH por encima del rango de referencia. 39 pacientes (84,78%) tenían TSH <5 mU/L, 7 pacientes (15,22%) tenían TSH entre 5 y 10 mU/L, y ningún paciente tenía TSH >10 mU/L. Tenían T4I normal 47 pacientes (100%) y ningún paciente por encima o por debajo del rango de referencia (0%).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de AcTG y AcTPO según la dosis de levotiroxina precisada durante el embarazo. Los niveles de AcTG fueron 34,70 [20,60] UI/mL

en los hijos cuyas madres tomaron una dosis mayor o igual a 75 mcg al día vs 20,50 [11,75] UI/mL en aquéllos cuyas madres tomaron una dosis menor de 75 mcg al día, con $p=0,036$. Los niveles de AcTPO fueron 134,65 [368,85] UI/mL en los hijos cuyas madres tomaron una dosis mayor o igual a 75 mcg al día vs 58,80 [105,02] UI/mL en aquéllos cuyas madres tomaron una dosis menor de 75 mcg al día, con $p=0,018$.

Los AcTG fueron positivos en 1 paciente (3,85%) y los AcTPO fueron positivos en 34 pacientes (75,56%). De los que tenían AcTPO positivos la media fue $348,62 \pm 411,95$ UI/mL. De los que tenían AcTPO negativos la media fue $46,92 \pm 11,79$ UI/mL.

Estaban alimentados con lactancia materna 36 niños (70,59%) y con lactancia artificial 15 (29,41%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH ni T4I, en los niños según el tiempo de evolución de la patología tiroidea en las madres, ni el tipo de lactancia en ese momento ni la dosis de levotiroxina utilizada por las madres. No se encontraron diferencias significativas en los valores de AcTG ni AcTPO en los niños según el tipo de lactancia en ese momento ni el tiempo de evolución de la patología tiroidea de las madres.

EN EL CUARTO MES DE VIDA

	Media	DE
Peso (gr); N= 24	6436,66	740,2
DE peso; N= 24	0,18	0,74
Longitud (cm); N=22	61,7	1,93
DE longitud; N= 22	0,11	0,59
Perímetro cefálico (cm); N=8	41,32	1,29
DE perímetro cefálico; N=8	0,12	0,99
TSH (mU/L); N=32	3,59	1,48
T4I (ng/dL); N= 33	1,2	0,17
AcTG (UI/mL); N=18	24,69	8,87
AcTPO (UI/mL); N=32	248,9	319,91

Tabla 21. Valores antropométricos y función tiroidea en el cuarto mes de vida.

En el cuarto mes de vida un paciente tenía TSH por debajo del rango de referencia, y ninguno por encima del rango de referencia. 25 pacientes (80,65%) tenían TSH <5 mU/L, 7 pacientes (19,35%) tenían TSH entre 5 y 10 mU/L, y ningún paciente tenía TSH >10 mU/L. Tenían T4I normal 36 pacientes (100%).

Los AcTG fueron negativos en todos los pacientes y los AcTPO fueron positivos en 23 pacientes (71,88%). De los que tenían AcTPO positivos la media fue $330,71 \pm 345,35$ UI/mL. De los que tenían AcTPO negativos la media fue $39,81 \pm 12,87$ UI/mL.

Estaban alimentados con lactancia materna 27 niños (77,14%) y con lactancia artificial 8 niños (22,86%).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH según el tiempo de evolución de la patología tiroidea en las madres, con niveles mayores de TSH en aquellos niños cuyas madres fueron diagnosticadas antes de la gestación. $3,45 [3,19]$ U/L vs $2,69 [1,46]$, con $p=0,048$.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de T4I, AcTG ni AcTPO en los niños según el tiempo de evolución de la patología tiroidea materna, ni el tipo de lactancia en ese momento ni la dosis de levotiroxina utilizada por las madres.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH ni T4I, AcTG ni AcTPO en los niños según el tipo de lactancia en ese momento ni la dosis de levotiroxina utilizada por las madres.

A PARTIR DEL QUINTO MES DE VIDA

	Media	DE
Peso (gr); N= 43	7261,62	1419,76
DE peso; N= 43	-0,11	0,73
Longitud (cm); N=42	64,86	5,27
DE longitud; N= 42	-0,06	0,94
Perímetro cefálico (cm); N=5	40	5,08
DE perímetro cefálico; N=5	0,33	0,97
TSH (mU/L); N=62	2,89	1,4
T4I (ng/dL); N= 62	1,18	0,14
AcTG (UI/mL); N=50	57,06	230,85
AcTPO (UI/mL); N=61	123,48	142,65

Tabla 22. Valores antropométricos y función tiroidea a partir del quinto mes de vida.

A partir del quinto mes de vida un paciente (1,61%) tenía TSH por debajo del rango de referencia, y ninguno por encima del rango de referencia. 61 pacientes (98,39%) tuvieron TSH normal. De éstos 55 pacientes (88,7%) tenían TSH <5 mU/L, 6 pacientes (9,68%) tenían TSH entre 5 y 10 mU/L, y ningún paciente tenía TSH >10 mU/L. Todos los pacientes tuvieron T4I normal (100%).

Estaban alimentados con lactancia materna 24 niños (50%) y con lactancia artificial 24 niños (50%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH, T4 libre, AcTG y AcTPO según el tiempo de evolución de la patología tiroidea, la dosis máxima de levotiroxina precisada por la madre, ni la lactancia materna.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de peso, longitud, TSH, AcTG, AcTPO según si las

madres recibieron o no tratamiento con levotiroxina durante el embarazo.

La T4l en los recién nacidos cuyas madres recibieron tratamiento con levotiroxina fueron significativamente mayores que las de los recién nacidos que no recibieron tratamiento con levotiroxina ($1,19 \pm 0,13$ ng/dl vs $1,06 \pm 0,14$ ng/dl, $p=0,028$).

Los AcTG fueron negativos en 49 pacientes (98%) y positivos en uno (2%) y los AcTPO fueron positivos en 40 pacientes (65,57%) y negativos en 21 pacientes (34,43%). De los que tenían AcTPO positivos la media fue $169,09 \pm 158,15$ UI/mL. De los que tenían AcTPO negativos la media fue $36,59 \pm 13,92$ UI/mL.

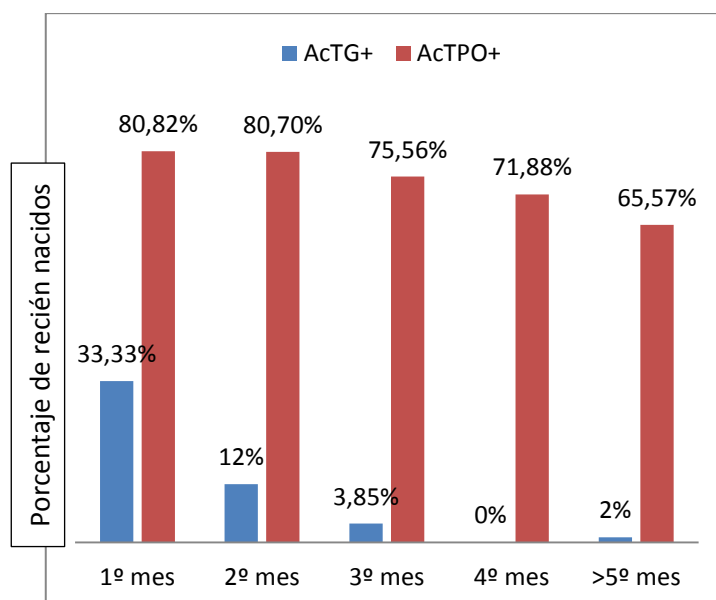


Figura 11. Representación gráfica del porcentaje de recién nacidos con AcTG positivos y/o AcTPO positivos según la edad

DATOS AL FINALIZAR EL SEGUIMIENTO

- En el momento del alta 154 pacientes (85%) fueron dados de alta con TSH menor de 5 mU/L y T4 libre normal.
- 25 pacientes (13,81%) fueron dados de alta con TSH entre 5 y 8,15 mU/L (límites normales para Kapelari 2008: 0,70-18,10 mU/L para 0-1 mes y 1,12-8,21 mU/L para 1-12 meses)

- 2 pacientes (1,1%) finalizaron el seguimiento con TSH baja y T4 libre normal, con AcTPO positivos en claro descenso.
- El porcentaje de AcTG positivos en la última visita fue de 9,52% y el porcentaje de AcTG negativos fue el 90,48% de los pacientes.
- El porcentaje de AcTPO positivos al finalizar el seguimiento fue de 63,28% y el de negativos fue el 36,72%
- La media de AcTG en la última visita es de $65,80 \pm 293,21$ UI/mL, y la media de AcTPO fue de $130,80 \pm 161,83$ UI/mL.
- En la última visita el 64% (N=116) de los niños estaban alimentados con lactancia materna y el 9,94% (N=18) con lactancia artificial, y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a peso, longitud, perímetro cefálico, nivel de TSH, T4 libre, AcTG ni AcTPO del niño.
- El descenso de los AcTG es estadísticamente significativo a partir del 2º mes. El descenso de los AcTPO es estadísticamente significativo a partir del 4º mes.
- La dosis de levotiroxina de la madre no se relacionó con la edad del fin de seguimiento del recién nacido, ni con el peso, longitud ni perímetro cefálico del recién nacido. Tampoco se relacionó con el título de AcTG en el momento del alta ni con la positividad de los AcTG en el momento del alta.
- La dosis de levotiroxina de la madre no se relacionó con el título de AcTPO en el momento del alta, pero sí con la positividad de los AcTPO en el momento del alta, siendo la frecuencia de AcTPO positivos al alta del 68,91% en los recién nacidos cuyas madres tomaban una dosis de levotiroxina ≥ 75 μg al día (frente a 52,94% en los recién nacidos cuyas madres tomaban < 75 μg al día) $p=0,019$.

En esta serie el 4,41% de las madres (N=8) tenían patología autoinmune, el 8,83% (N=16) tenían patología no autoinmune, el 4,41% (N=8) tenían patología relacionada con la gestación

RESULTADOS

(Hipertensión arterial, preeclampsia) y un 78,45% de las madres (N=142) no tenían ningún tipo de patología. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a AcTG, AcTPO maternos, peso, longitud y perímetro cefálico del recién nacido.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los recién nacidos con patología y los recién nacidos sin patología en cuanto a tiempo de evolución de la patología tiroidea materna, dosis de levotiroxina, positividad o negatividad de los AcTG ni AcTPO (ni valor absoluto de los mismos), nivel de TSH, T4 libre, AcTG ni AcTPO del recién nacido.

	p valor
Dosis levotiroxina madre- tiempo evolución TCA diagnóstico gestacional: 88 [50]µg/día diagnóstico pregestacional: 100 [50] µg/día	0,003
Edad gestacional- tiempo evolución TCA diagnóstico gestacional: 39,57 [1,43] semanas diagnóstico pregestacional: 40,07 [1,49] semanas	0,025
Dosis levotiroxina-AcTPO hijo < 75 µg/día: 63,55 [89,53] UI/mL ≥ 75 µg/día: 234,15 [1086,83] UI/mL	0,005
Primer mes:	
AcTG RN - tiempo evolución TCA diagnóstico gestacional: 23,30 [31,88] UI/mL diagnóstico pregestacional: 49,05 [40,93] UI/mL	0,04
AcTPO RN - tiempo evolución TCA diagnóstico gestacional: 95,40 [185,15] UI/mL diagnóstico pregestacional: 301,3 [1178,87] UI/mL	0,007
T4I RN - dosis levotiroxina madre < 75 µg/día: 1,34 ± 0,25 ng/dL ≥ 75 µg/día: 1,41 ± 0,31 ng/dL	0,041
AcTG RN - dosis levotiroxina madre < 75 µg/día: 20,40 [27,15] UI/mL ≥ 75 µg/día: 45,20 [70,90] UI/mL	0,028
AcTPO RN - dosis levotiroxina madre < 75 µg/día: 79,50 [93,05] UI/mL ≥ 75 µg/día: 281,15 [1170,87] UI/mL	0,002
Frecuencia AcTPO+ - dosis levotiroxina < 75 µg/día: 50% ≥ 75 µg/día: 84,21%	0,036
TSH RN - diabetes materna No diabetes: 3,66 [1,99] mU/L Si diabetes: 5,63 [3,56] mU/L	0,031

Figura 23. Asociaciones estadísticamente significativas

Tercer mes:	
AcTG RN - dosis levotiroxina	0,036
< 75 µg/día: 20,50 [11,75] UI/mL	
≥ 75 µg/día: 34,70 [20,60] UI/mL	
AcTPO RN - dosis levotiroxina	0,018
< 75 µg/día: 58,80 [105,03] UI/mL	
≥ 75 µg/día: 134,65 [368,85] UI/mL	
Cuarto mes:	
TSH RN - tiempo evolución TCA	0,048
diagnóstico gestacional: 3,01 ± 0,88 mU/L	
diagnóstico pregestacional: 4,36 ± 1,89 mU/L	
Quinto mes de vida y siguientes:	
T4I RN - tratamiento con levotiroxina madre	0,028
Sin tratamiento: 1,06 ± 0,14 ng/dL	
Con tratamiento: 1,19 ± 0,14 ng/dL	
Al alta:	
Dosis levotiroxina - AcTPO +	0,019
<75 µg/día: frecuencia de AcTPO+: 52,94%	
≥ 75 µg/día: frecuencia de AcTPO+: 68,91%	

Figura 24. Asociaciones estadísticamente significativas

ANALISIS COMPARATIVO DE VARIABLES SEGÚN GRUPOS DE EDAD

1. Comparación de las distintas variables en los distintos grupos de edad, en función de la positividad de AcTPO de las madres.

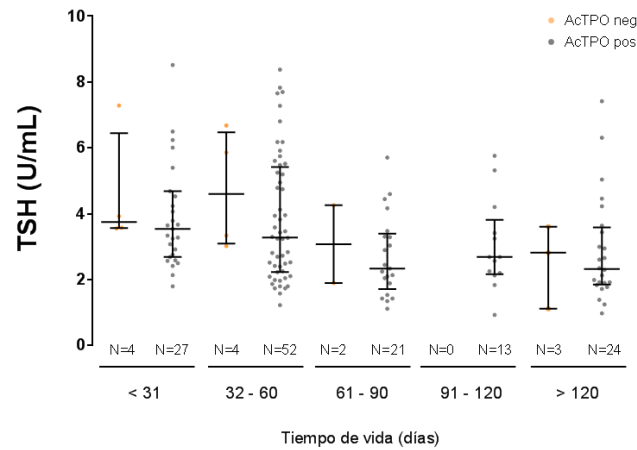


Figura 12. Gráfico que representa los valores de TSH de los hijos según el tiempo de vida, en madres con AcTPO negativos vs AcTPO positivos en el embarazo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH en los recién nacidos en función de que las madres tuvieran AcTPO+ o AcTPO-, en todos los grupos de edad.

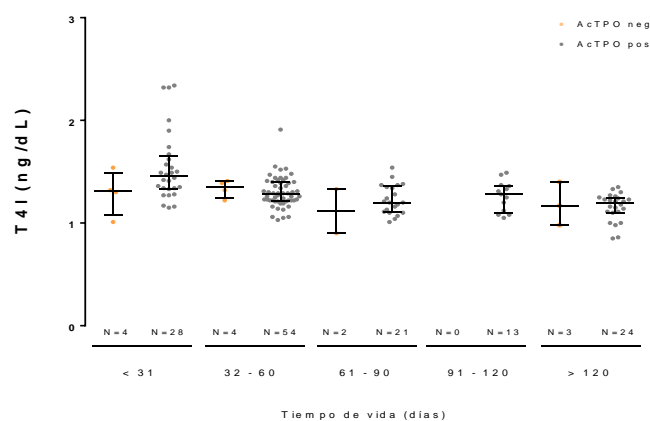


Figura 13. Gráfico que representa los valores de T4 libre de los hijos según el tiempo de vida, en madres con AcTPO negativos vs AcTPO positivos en el embarazo

RESULTADOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de T4 libre en los recién nacidos en función de que las madres tuvieran ActPPO+ o ActPPO-, en todos los grupos de edad.

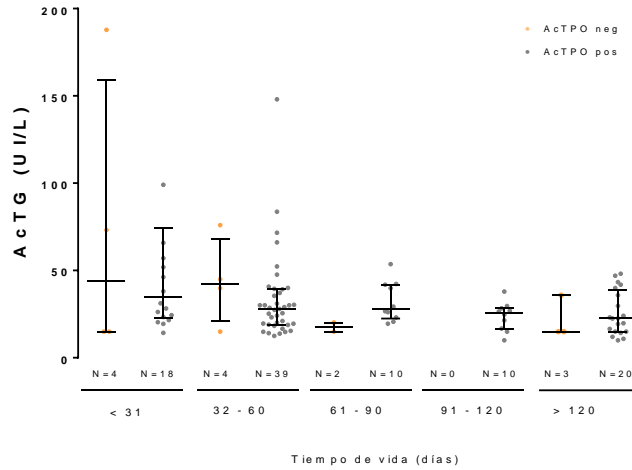


Figura 14. Gráfico que representa los niveles de AcTG en los recién nacidos según el tiempo de vida, en las madres con ActTPO negativos vs ActTPO positivos en el embarazo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de AcTG libre en los recién nacidos en función de que las madres tuvieran ActPPO+ o ActPPO-, en todos los grupos de edad.

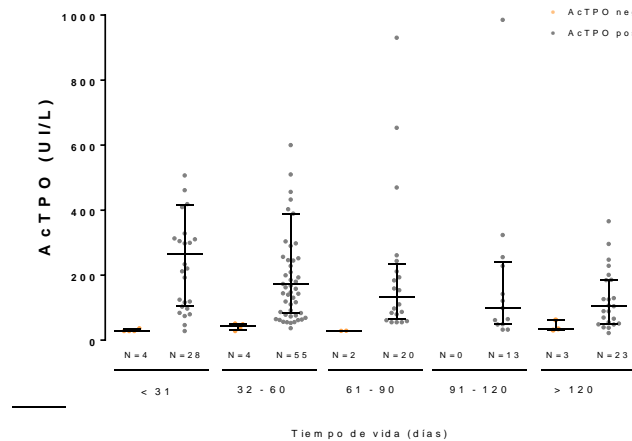


Figura 15. Gráfico que representa los niveles de AcTPO en los recién nacidos según el tiempo de vida, en las madres con ActTPO negativos vs ActTPO positivos en el embarazo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de AcTPO en los recién nacidos en función de que las madres tuvieran AcTPO+ o AcTPO-, en todos los grupos de edad.

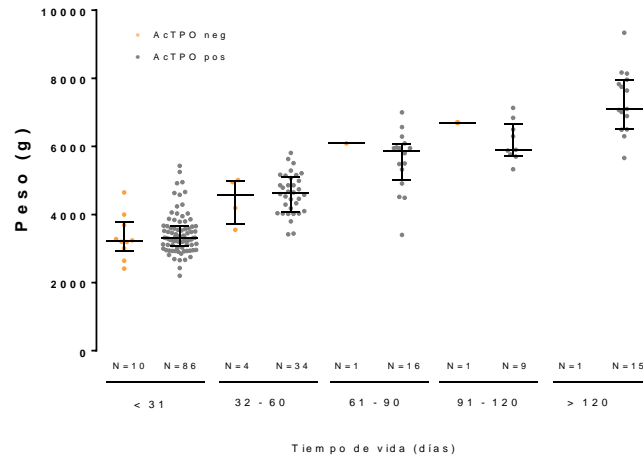


Figura 16. Gráfico que representa el peso en los recién nacidos según el tiempo de vida, en las madres con AcTPO negativos vs AcTPO positivos en el embarazo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pesos de los recién nacidos en función de que las madres tuvieran AcTPO+ o AcTPO-, en todos los grupos de edad.

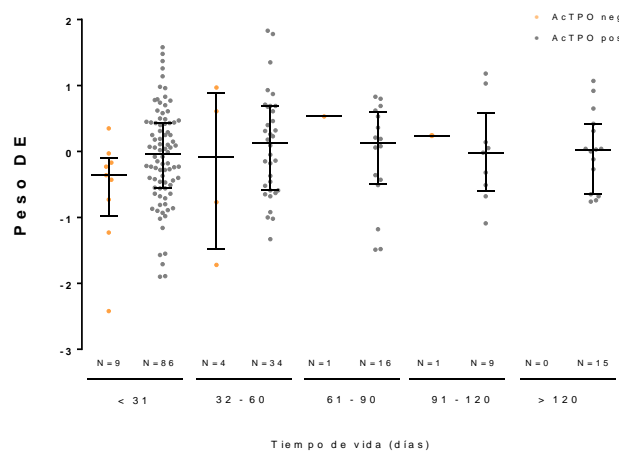


Figura 17. Gráfico que representa el peso (en desviaciones estándar, DE) en los recién nacidos según el tiempo de vida, en las madres con AcTPO negativos y AcTPO positivos en el embarazo

RESULTADOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pesos expresados en Desviaciones Estándar en los recién nacidos en función de que las madres tuvieran ActTPO+ o ActTPO-, en todos los grupos de edad.

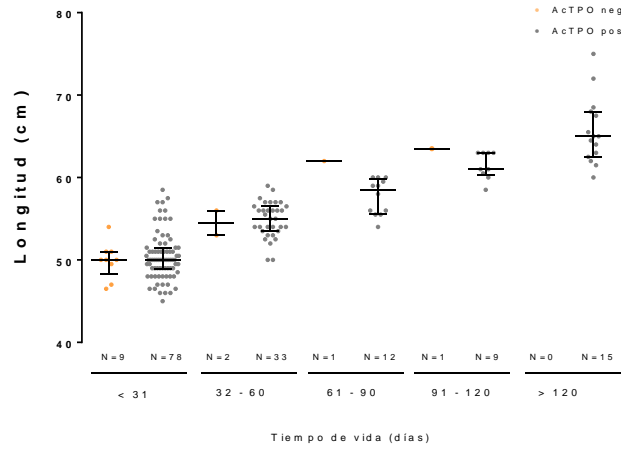


Figura 18. Gráfico que representa la longitud en los recién nacidos según el tiempo de vida, en las madres con ActTPO negativos vs ActTPO positivos en el embarazo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud de los recién nacidos en función de que las madres tuvieran ActTPO+ o ActTPO-, en todos los grupos de edad.

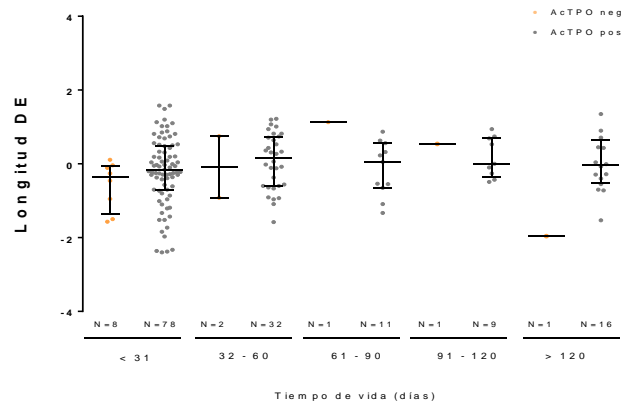


Figura 19. Gráfico que representa la longitud (en desviaciones estándar, DE) en los recién nacidos según el tiempo de vida, en las madres con ActTPO negativos vs ActTPO positivos en el embarazo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud expresada en Desviaciones Estándar en los recién nacidos

en función de que las madres tuvieran AcTPO+ o AcTPO-, en todos los grupos de edad.

2. Comparación de las distintas variables en los distintos grupos de edad, en función del tiempo de evolución de la patología tiroidea en las madres: diagnóstico gestacional (DGest) o diagnóstico pregestacional (DPregest).

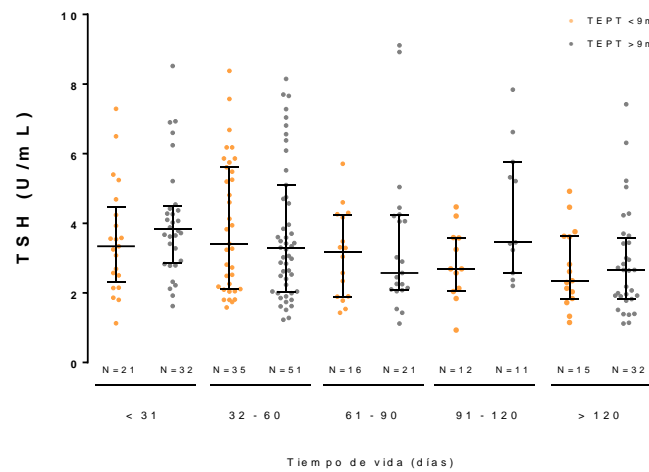


Figura 20. Representación gráfica de los valores de TSH según la edad, en hijos de madres con diagnóstico Gest o Pregest.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH en los recién nacidos en función del tiempo de evolución de la TCA materna, en todos los grupos de edad.

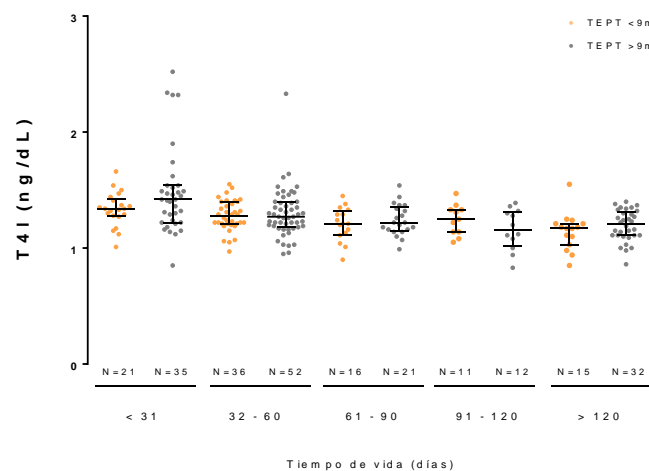


Figura 21. Representación gráfica de los niveles de T4 libre según la edad, en hijos de madres con diagnóstico Gest o Pregest.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de T4 libre en los recién nacidos en función del tiempo de evolución de la TCA materna, en todos los grupos de edad.

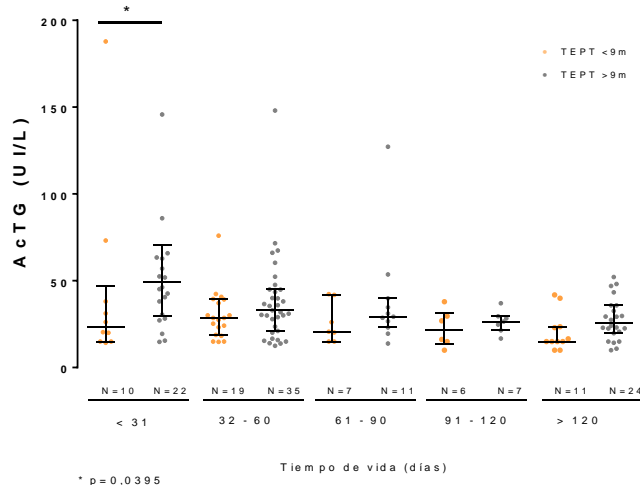


Figura 22. Representación gráfica de los niveles de AcTG según la edad, en hijos de madres con diagnóstico Gest o Pregest.

Los niveles de AcTG en el primer mes de vida en los recién nacidos cuyas madres fueron diagnosticadas antes del embarazo son significativamente mayores que los AcTG en los recién nacidos cuyas madres fueron diagnosticadas durante el embarazo ($p=0,04$) (Figura 22). En el resto de grupos de edad (después del primer mes de vida) no se encontraron diferencias significativas en los niveles de AcTG en los recién nacidos hijos de madre con TCA diagnosticadas en el embarazo o antes del embarazo.

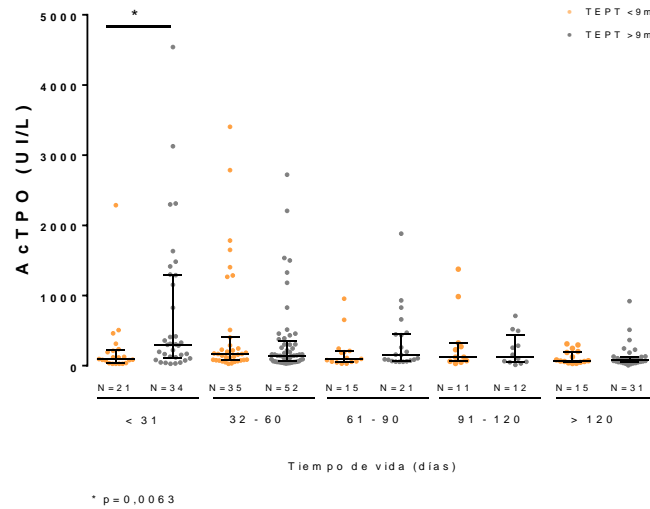


Figura 23. Representación gráfica de los niveles de ActTPO según la edad, en hijos de madres con diagnóstico Gest o diagnóstico Pregest.

Los niveles de ActTPO en el primer mes de vida en los recién nacidos cuyas madres fueron diagnosticadas antes del embarazo son significativamente mayores que los ActTPO en los recién nacidos cuyas madres fueron diagnosticadas durante el embarazo ($p=0,006$) (Figura 23). En el resto de grupos de edad (después del primer mes de vida) no se encontraron diferencias significativas en los niveles de ActTPO en los recién nacidos hijos de madre con TCA diagnosticadas en el embarazo o antes del embarazo

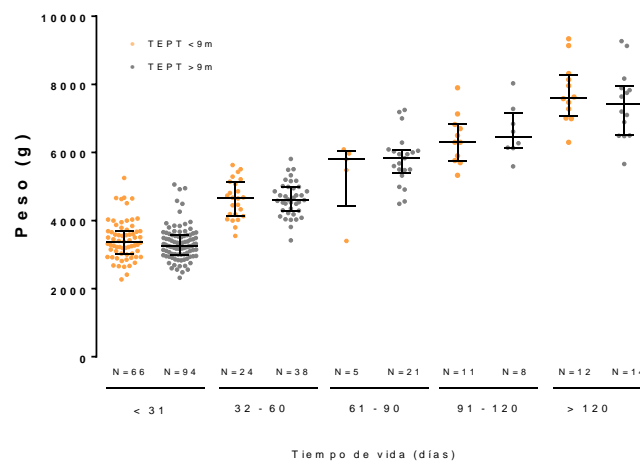


Figura 24. Representación gráfica del peso según la edad, en hijos de madres con diagnóstico Gest o Pregest.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso de los recién nacidos hijos de madre con TCA diagnosticadas en el embarazo o antes del embarazo, en todos los grupos de edad.

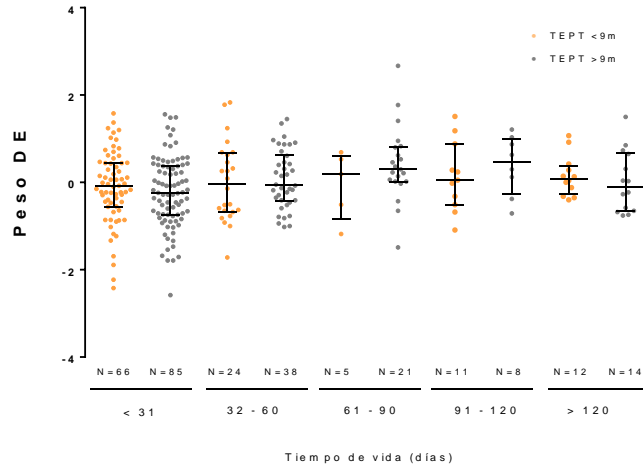


Figura 25. Representación gráfica del peso expresado en Desviaciones Estándar según la edad, en hijos de madres con diagnóstico Gest o Pregest.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso expresado en desviaciones estándar (DE) de los recién nacidos hijos de madre con TCA diagnosticadas en el embarazo o antes del embarazo, en todos los grupos de edad.

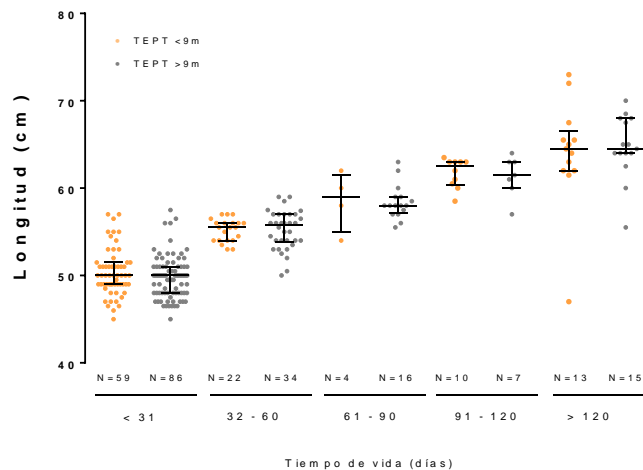


Figura 26. Representación de la longitud según la edad, en hijos de madres con diagnóstico Gest o Pregest.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud de los recién nacidos hijos de madre con TCA

diagnosticadas en el embarazo o antes del embarazo, en todos los grupos de edad.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud expresada en desviaciones estándar (DE) de los recién nacidos hijos de madre con TCA diagnosticadas en el embarazo o antes del embarazo, en todos los grupos de edad.

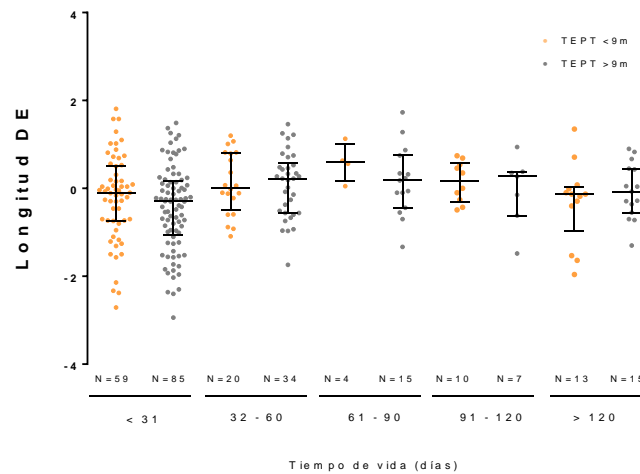


Figura 27. Representación gráfica de la longitud expresada en Desviación Estándar (DE) según la edad, en hijos de madres con diagnóstico Gest o Pregest.

3. Comparación de las distintas variables en los distintos grupos de edad, en función del tratamiento de las madres con levotiroxina durante el embarazo

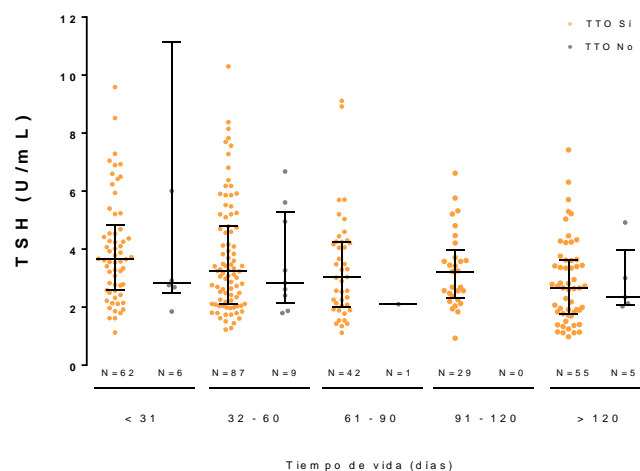


Figura 28. Representación de los niveles de TSH según la edad, en hijos de madres con tratamiento vs sin tratamiento con levotiroxina durante el embarazo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TSH de los recién nacidos hijos de madre con TCA con o sin tratamiento con levotiroxina, en todos los grupos de edad.

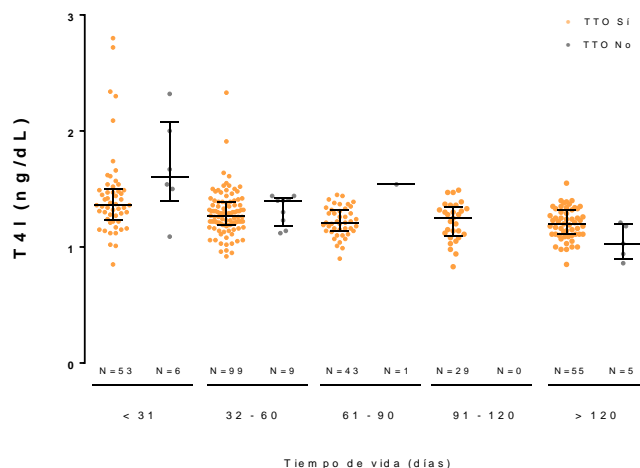


Figura 29. Representación de los niveles de T4 libre según la edad, en hijos de madres con tratamiento vs sin tratamiento con levotiroxina durante el embarazo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de T4 libre de los recién nacidos hijos de madre con TCA con o sin tratamiento con levotiroxina, en todos los grupos de edad.

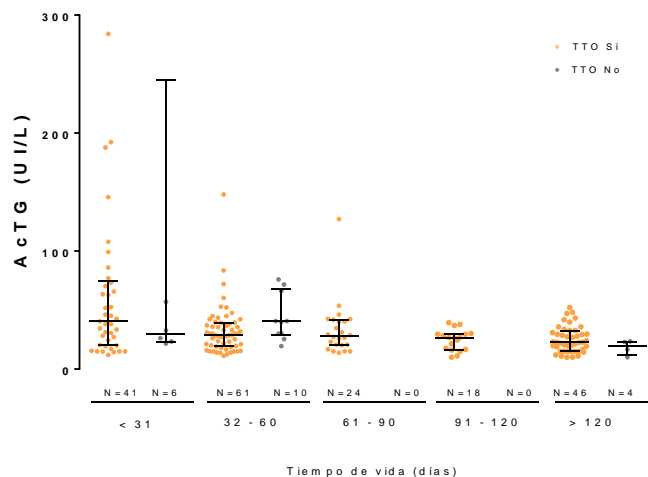


Figura 30. Representación de los niveles de AcTG según la edad, en hijos de madres con tratamiento vs sin tratamiento con levotiroxina durante el embarazo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AcTG de los recién nacidos hijos de madre con TCA con o sin tratamiento con levotiroxina, en todos los grupos de edad.

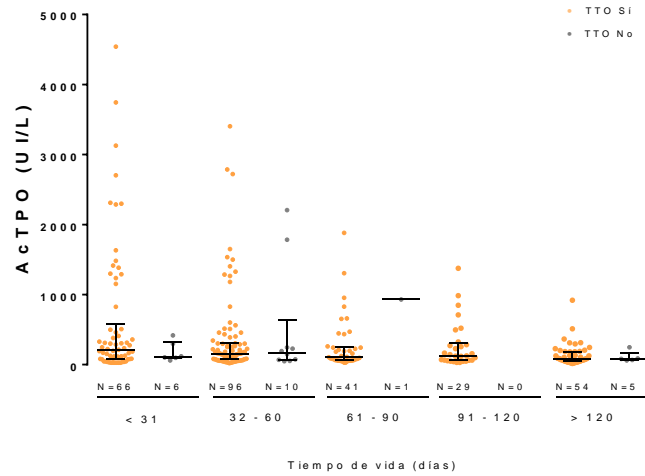


Figura 31. Representación de los niveles de AcTPO según la edad, en hijos de madres con tratamiento vs sin tratamiento con levotiroxina durante el embarazo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AcTPO de los recién nacidos hijos de madre con TCA con o sin tratamiento con levotiroxina, en todos los grupos de edad.

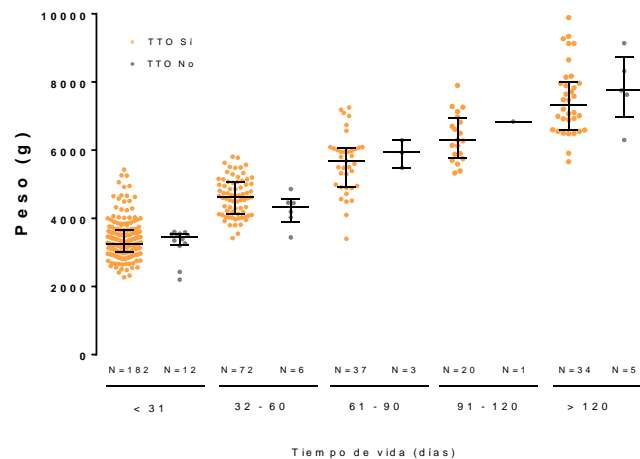


Figura 32. Representación del peso según la edad, en hijos de madres con tratamiento vs sin tratamiento con levotiroxina durante el embarazo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso de los recién nacidos hijos de madre con TCA con o sin tratamiento con levotiroxina, en todos los grupos de edad.

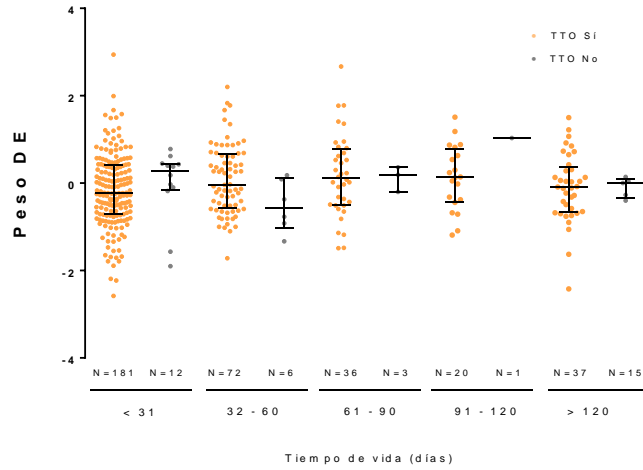


Figura 33. Representación del peso en Desviación Estándar (DE) según la edad, en hijos de madres con tratamiento vs sin tratamiento con levotiroxina durante el embarazo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso expresado en Desviaciones Estándar (DE) de los recién nacidos hijos de madre con TCA con o sin tratamiento con levotiroxina, en todos los grupos de edad.

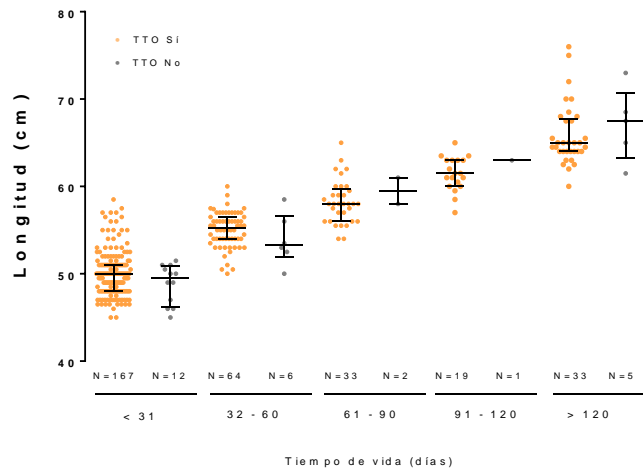


Figura 34. Representación de la longitud según la edad, en hijos de madres con tratamiento vs sin tratamiento con levotiroxina durante el embarazo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud de los recién nacidos hijos de madre con TCA con o sin tratamiento con levotiroxina, en todos los grupos de edad.

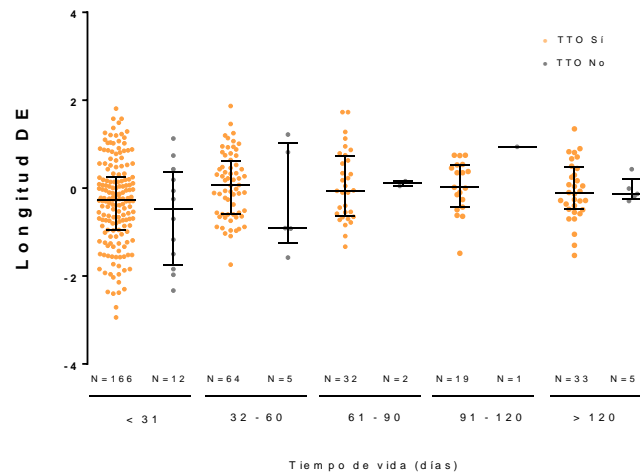


Figura 35. Representación de la longitud en Desviación Estándar (DE) según la edad, en hijos de madres con tratamiento vs sin tratamiento con levotiroxina durante el embarazo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud expresada en Desviaciones Estándar (DE) de los recién nacidos hijos de madre con TCA con o sin tratamiento con levotiroxina, en todos los grupos de edad.

4. Comparación de las distintas variables en los distintos grupos de edad, según la lactancia materna o artificial

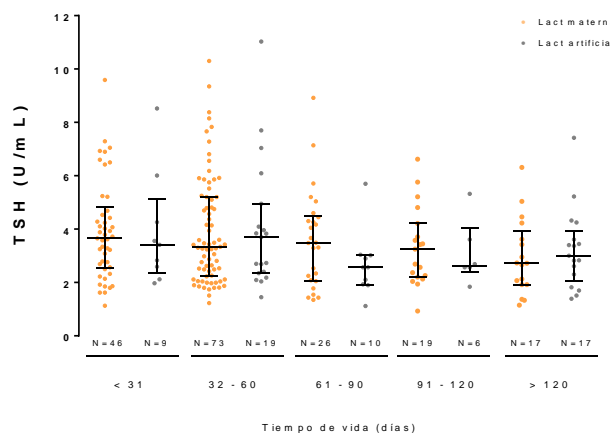


Figura 36. Representación de los niveles de TSH en los distintos grupos de edad, según la lactancia materna o artificial.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TSH de los recién nacidos hijos de madre con TCA según la lactancia materna o lactancia artificial en todos los grupos de edad.

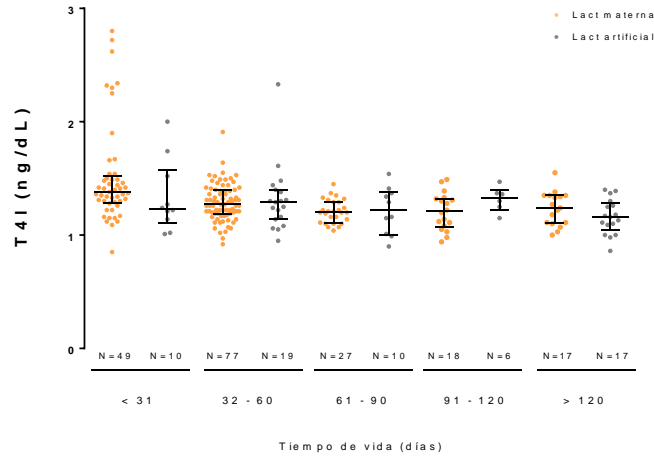


Figura 37. Representación de los niveles de T4 libre en los distintos grupos de edad, según la lactancia materna o artificial.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de T4 libre de los recién nacidos hijos de madre con TCA según la lactancia materna o lactancia artificial en todos los grupos de edad.

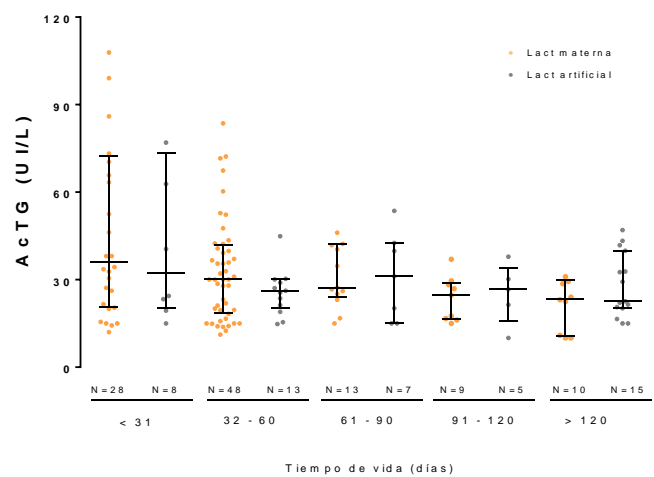


Figura 38. Representación de los niveles de AcTG en los distintos grupos de edad, según la lactancia materna o artificial.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AcTG de los recién nacidos hijos de madre con TCA según la lactancia materna o lactancia artificial en todos los grupos de edad.

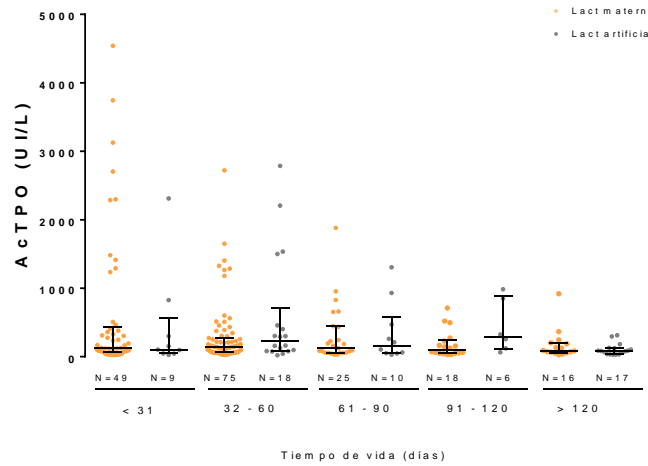


Figura 39. Representación de los niveles de AcTPO en los distintos grupos de edad, según la lactancia materna o artificial.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AcTPO de los recién nacidos hijos de madre con TCA según la lactancia materna o lactancia artificial en todos los grupos de edad.

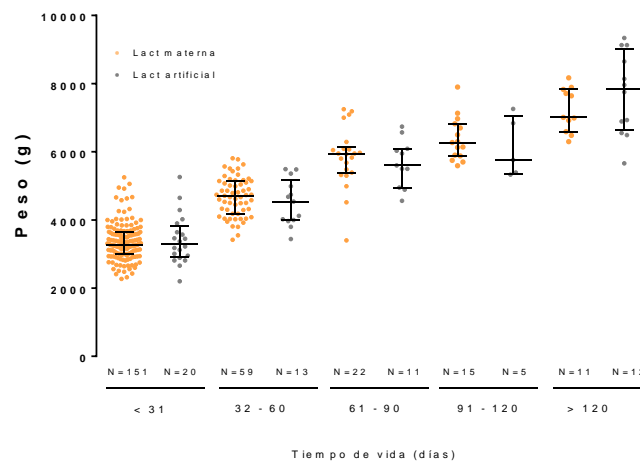


Figura 40. Representación de la evolución del peso con la edad, según la lactancia materna o artificial.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso de los recién nacidos hijos de madre con TCA según la lactancia materna o lactancia artificial en todos los grupos de edad.

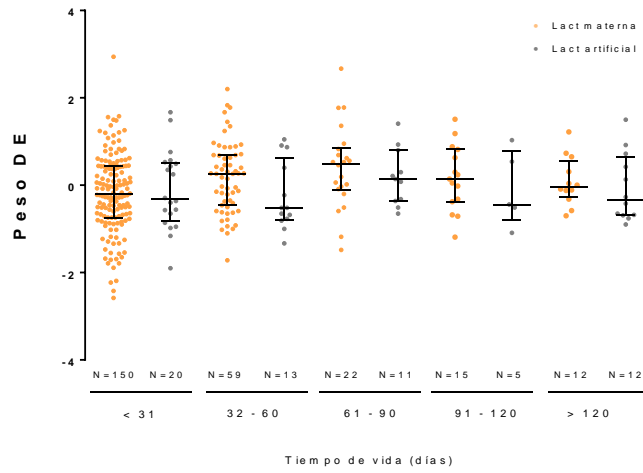


Figura 41. Representación de la evolución del peso en Desviaciones Estándar (DE) con la edad, según la lactancia materna o artificial.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso expresado en Desviaciones Estándar (DE) de los recién nacidos hijos de madre con TCA según la lactancia materna o lactancia artificial en todos los grupos de edad.

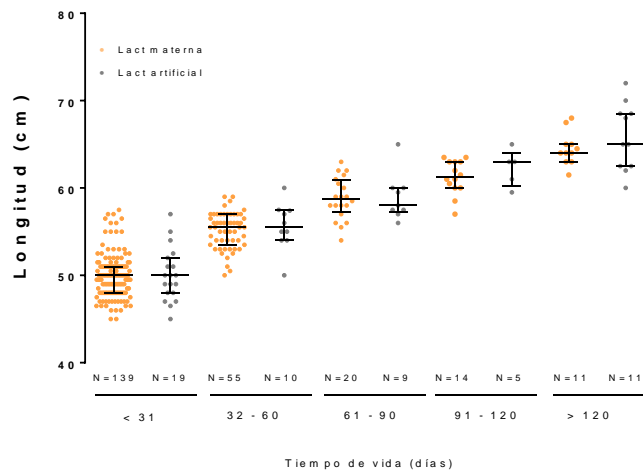


Figura 42. Representación de la evolución de la longitud con la edad, según la lactancia materna o artificial.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud de los recién nacidos hijos de madre con TCA según la lactancia materna o lactancia artificial en todos los grupos de edad.

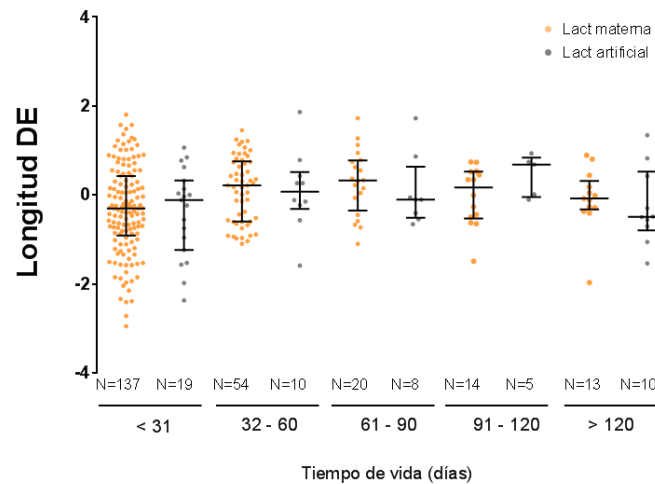


Figura 43. Representación de la evolución de la longitud en Desviaciones Estándar (DE) con la edad, según la lactancia materna o artificial.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud expresada en Desviaciones Estándar (DE) de los recién nacidos hijos de madre con TCA según la lactancia materna o lactancia artificial en todos los grupos de edad.

6.3. Estudio de costes económicos

Se realizaron un total de 321 determinaciones de TSH, 331 determinaciones de T4l, 217 determinaciones de Ac antiTG, y 325 determinaciones de Ac antiTPO.

La media de visitas hospitalarias por paciente fue $2,45 \pm 1,72$ visitas, siendo $1,22 \pm 0,86$ visitas para realizar analítica por enfermería, y de $1,23 \pm 0,85$ visitas de pediatría para control médico y resultados. El coste económico aproximado por cada seguimiento analítico fue 25,67 euros (determinación TSH), 33 euros (T4 libre), 34,83 euros (AcTG) y 34,83 euros (AcTPO); alrededor de 128,33 euros por paciente.

RESULTADOS

El coste estimado de las determinaciones del estudio fue:

- TSH: 21,04 euros x 321 determinaciones= 6753,84 euros
- T4I: 27,05 euros x 331 determinaciones= 8953,55 euros
- AcTG: 28,55 euros x 217 determinaciones= 6195,35 euros
- AcTPO: 28,55 euros x 325 determinaciones= 9278,75 euros

En total 31181,49 euros

Por tanto los costes directos derivados de las visitas hospitalarias y las determinaciones analíticas por paciente se han estimado de forma aproximada en:

- 128,33 euros por paciente (que es el coste estimado del estudio de laboratorio)
- 250,50 euros por paciente (coste consulta)

En total 378,83 euros por paciente.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSION

Según algunos artículos publicados en la literatura se recomienda considerar a los hijos de madres con TCA como un grupo de riesgo de desarrollar hipotiroidismo congénito transitorio y por tanto realizar una segunda prueba de función tiroidea en las primeras semanas de vida, además del cribado neonatal universal que debe realizarse a todos los recién nacidos.

En el artículo publicado por Blizzard en 1960 (213) se describe una alta incidencia (mayor que en la población control no gestante) de anticuerpos antitiroideos en las madres de los recién nacidos con hipotiroidismo. Esto hizo plantear la tesis de que durante la gestación los anticuerpos antitiroideos pasan a través de la placenta. Un año después Parker (214), reúne 22 mujeres gestantes con anticuerpos antitiroideos positivos, y confirma la hipótesis de Blizzard de que los anticuerpos antitiroideos maternos cruzan la placenta pero circulan en la sangre del niño sólo durante un corto periodo de tiempo. Sus datos sugieren que los anticuerpos desaparecen de la circulación fetal en menos de cuatro semanas, y no causan hipotiroidismo en el recién nacido.

En el artículo publicado por Dussault en 1980 (188) miden los anticuerpos antitiroideos en sangre de cordón de una población normal, en sangre de recién nacidos con TSH y T4 normal, en sangre de recién nacidos con T4 baja y TSH normal, y en sangre de recién nacidos hipotiroideos. Concluyen que se detecta una alta incidencia de anticuerpos antiperoxidasa en esta población, con excelente correlación entre los títulos de la madre y del hijo, y que la presencia de AcTPO no altera la función tiroidea de los recién nacidos, ya que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de TSH, T4 libre y T3 libre de los recién nacidos que tenían AcTPO positivos y los que tenían AcTPO negativos. Refieren un caso de hipotiroidismo primario entre 104 casos, con AcTPO positivos, que estaban presentes también en el suero de la madre, pero no especifica el valor de TSH del recién nacido ni las pruebas de imagen realizadas al mismo para estudiar la morfología de su glándula tiroidea. Posteriormente este grupo publicó otra serie de 259 madres de recién nacidos hipotiroideos (189), en las que se

determinaron TSH, T4 libre y AcTPO y se realizó prueba de imagen a los recién nacidos para estudiar su disfunción tiroidea. Las madres de los recién nacidos hipotiroideos tenían una alta prevalencia de TSH suprimida, una prevalencia mayor de TSH elevada y una prevalencia similar de AcTPO, comparadas con la población control. El diagnóstico de hipotiroidismo congénito transitorio fue mayor en los hijos de madres con autoinmunidad positiva. En este grupo se incluye en este trabajo a hijos de madres con Enfermedad de Graves, por lo que este factor puede influir en los resultados, ya que describe que en algunos de estos niños el hipotiroidismo congénito transitorio fue debido al tratamiento materno con propiltiouracilo. Dada la alta prevalencia de AcTPO en las mujeres gestantes, el diseño del estudio partiendo de los niños con hipotiroidismo congénito puede no ser el más adecuado.

Molina y cols. recomiendan realizar a los hijos de madres con TCA un control de TSH y T4 libre a las 48 horas de vida (3). Si la TSH a las 48 horas de vida tiene un valor igual o mayor a 10 mU/L recomiendan valorar la posibilidad de iniciar tratamiento con levotiroxina a dosis de 10-15 mcg/kg/día, realizando un control de la función tiroidea entre la primera y la segunda semana de vida para ajustar el tratamiento mediante T4 libre y, posteriormente, después de 4 semanas, hacer un control de TSH y T4 libre. Si la TSH a las 48 horas de vida tiene un valor de 6 a 10 mU/L recomiendan realizar un nuevo control (TSH, T4I y AcTPO) entre las 2 y las 4 semanas de vida (3). Si los valores de TSH son entonces normales (considerando en este estudio el valor normal de TSH<6 mU/L) y los anticuerpos están en claro descenso, puede interrumpirse el seguimiento. En caso de haber necesitado tratamiento con levotiroxina puede interrumpirse el tratamiento cuando las concentraciones de AcTPO se normalicen o estén en claro descenso y cerca de la normalidad. Generalmente esto ocurre antes de los 6 meses de vida.

Temboury y cols recomiendan un seguimiento a los recién nacidos hijos de madres con patología tiroidea autoinmune, ya que encuentran una frecuencia de hipertirotropinemia (TSH>9,5 mU/L) a las 48 horas de vida de un 6,66% y durante el primer mes de vida de 8,88%, incluso requiriendo tratamiento con levotiroxina de forma transitoria. En este estudio se trataron 5 de 65 pacientes (7,7%) durante una semana, 2,5 años, 2,9 años, 6 años y 8 años respectivamente. En los dos últimos casos no se pudo suspender el tratamiento por lo que puede tratarse de un hipotiroidismo congénito no relacionado con la TLC materna. El tratamiento con L-

T4 se inició con valores de TSH límite menores de 15 mU/L, algunos incluso se podrían considerar normales con nuestros valores de referencia. En este estudio no se especifica el método de quimioluminiscencia utilizado (2).

Rovelli y cols (4) proponen seguimiento después del cribado neonatal de hipotiroidismo a los hijos de madres con tiroiditis autoinmune, considerándolos como pacientes de alto riesgo de presentar hipotiroidismo congénito. Recomiendan realizar control de TSH y T4 libre en suero o en papel de filtro entre la segunda y la cuarta semanas de vida a todos los neonatos hijos de madres con tiroiditis autoinmune, y si los valores son normales puede darse por finalizarse el seguimiento. Además sugiere que en los niños que precisen iniciar tratamiento debería interrumpirse el mismo para evaluar la transitoriedad de la enfermedad y continuar monitorizando cuidadosamente al niño, y repetir la función tiroidea ante cualquier sospecha de sintomatología de hipotiroidismo. Según se recoge en el artículo publicado, sus resultados confirmaron de encontrar alteraciones leves de TSH en el primer mes de vida, y precisaron pautar tratamiento con L-T4 a 3 de 129 neonatos (2,32%), con valores de TSH en suero menores de 15 mU/L.

Otros autores como Latrofa (71), defienden que el paso transplacentario de anticuerpos antitiroideos no produce un deterioro significativo que requiera tratamiento en las primeras semanas de vida del recién nacido, ya que estos anticuerpos no tienen acceso directo a su antígeno diana y la actividad citotóxica de los ActPO no tiene relación con su concentración.

Polak y Luton (73) consideran que en áreas no deficitarias de yodo, la causa más frecuente de hipotiroidismo primario transitorio es el tratamiento materno con fármacos antitiroideos, y que el paso transplacentario de ActSHR es mucho más raro, causando sólo aproximadamente el 2% de los casos de hipotiroidismo congénito. Estos ActSHR pueden estar presentes en las madres gestantes con TCA pero raramente en cantidades suficientes para afectar a la función tiroidea. En caso de hacerlo provocaría una hipertirotropinemia persistente, con TSH en todos los casos >20 mU/L y en la mayoría de los casos >120-200 mU/L, por lo que sería detectado en el cribado neonatal.

Banakar y cols (72) publican un estudio realizado en 30 pacientes, en el que concluyen que los hijos de madres con EH no tienen un riesgo mayor de

desarrollar patología tiroidea, por lo que no precisan controles de la función tiroidea más allá del cribado neonatal.

En los protocolos del Hospital de Newcastle (Reino Unido) (215) se especifica que los recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo no deben someterse a otras pruebas analíticas más allá del cribado neonatal rutinario.

En artículos publicados por autores como Lafranchi (216) o Polak (73) sobre el hipotiroidismo congénito no se menciona la tiroiditis crónica autoinmune de la madre como causa de hipotiroidismo en el recién nacido.

Otros autores como Ordookhani o Dussault no encuentran relación entre la presencia o ausencia de AcTPO en la madre con la alteración de TSH ni con la necesidad de iniciar tratamiento con levotiroxina, y confirman que los AcTG y AcTPO aparentemente no tienen efecto patogénico en el hipotiroidismo fetal y neonatal (6,188).

En el artículo publicado por Rodríguez Sanchez en 2014, no se consideran los hijos de madres con tiroiditis crónica autoinmune como pacientes de riesgo de padecer hipotiroidismo, y por tanto no se recomienda un seguimiento exhaustivo en el primer mes de vida, además del cribado neonatal universal. Sí se consideran recién nacidos con riesgo de padecer hipotiroidismo congénito los prematuros menores de 30 semanas, los recién nacidos en los que se han utilizado contrastes yodados, los embarazos gemelares, los recién nacidos con síndrome de Down, los que han precisado ingreso en una unidad de cuidados intensivos o aquéllos en los que la muestra se tomó después de haber realizado una transfusión sanguínea (217).

En la práctica habitual no existe un claro consenso entre los endocrinólogos pediatras en España; en algunos hospitales se realiza seguimiento a los recién nacidos, con analítica con función tiroidea e incluso AcTPO en el primer mes de vida (a los 15-30 días de vida), y en otros hospitales no se realiza este seguimiento, ya que no se han observado alteraciones de la función tiroidea que hayan requerido tratamiento y los test de screening neonatal de TSH a las 48 horas de vida en sangre de talón en papel de filtro tienen una alta sensibilidad. En muchos casos los niños con valores de TSH en sangre (en papel de filtro)

cercanos a 10 mU/L, ya son seguidos e incluso tratados dentro de los protocolos de hipotiroidismo congénito.

En este estudio se han registrado elevaciones transitorias leves de TSH (hipertirotropinemias transitorias) sin disminución de los valores de T4 libre, disminuciones leves de TSH, sin alteración de T4 libre y elevaciones transitorias leves de T4 libre. Los recién nacidos no han requerido en ningún caso tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Los resultados de este estudio indican que en los hijos de madres con tiroiditis autoinmune recogidos en nuestro centro se observan leves disfunciones tiroideas, que no precisan tratamiento sustitutivo con levotiroxina según los protocolos de diagnóstico y tratamiento habitual. Estas alteraciones evolucionan a una recuperación espontánea completa en los primeros meses de vida (3-6 meses).

Si estas discretas elevaciones de TSH tienen alguna repercusión en el desarrollo neurológico de los niños será objeto de un estudio posterior, ya iniciado en nuestro centro por el mismo grupo de trabajo, en el que se llevará a cabo una valoración de la función tiroidea y el desarrollo neurológico y cognitivo-conductual de una muestra representativa de este grupo de pacientes, en unas edades comprendidas entre 5 y 10 años.

Hemos de ser rigurosos al valorar los niveles de TSH y T4 libre en recién nacidos y lactantes, ya que las variaciones en los rangos que utilizamos actualmente son muy grandes entre el primer y el segundo mes de vida, y los pacientes tienen una transición gradual, entre los valores altos y más bajos.

7.1. Descripción de la población estudiada

Antes de obtener conclusiones sobre el estudio realizado en nuestra población debemos evaluar las características del mismo, ya que diferencias metodológicas pueden provocar divergencias en los resultados obtenidos según estudios previos.

Este estudio fue diseñado prospectivamente como un protocolo de estudio y

seguimiento a los recién nacidos hijos de madres con TCA que acudían a la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infanta Sofía, coincidiendo con la inauguración del Hospital en el año 2008. Los datos se recogieron al finalizar el periodo de inclusión de pacientes, de forma retrospectiva para ser estudiados.

El diseño de nuestro estudio en cuanto a la población de madres se asemeja al de Tembory 2015. En ambos estudios las variables estudiadas en las madres son: edad de la madre, tiempo de evolución de la patología tiroidea, tratamiento médico precisado en el embarazo, otros problemas del embarazo (diabetes gestacional, DM tipo 1, obesidad, fertilización in vitro), tipo de parto (eutócico, instrumental, cesárea). En dicho estudio se incluyen también 15 pacientes con Enfermedad de Graves y una paciente con hipertiroidismo de causa no especificada, y se tiene en cuenta la suplementación de yodo durante el embarazo. En nuestro estudio se ha incluido solo a pacientes con TCA (en nuestro estudio 181 pacientes y en el de Tembory 65 pacientes). En nuestro estudio se recoge además la dosis máxima de levotiroxina empleada en el embarazo, la titulación de AcTG y AcTPO de las madres en el embarazo, si el diagnóstico fue antes del embarazo o durante el embarazo y el tipo de diagnóstico de TCA (hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo franco o autoinmunidad positiva con eutiroidismo).

En cuanto a las características del recién nacido en el estudio de Tembory 2015 se recogen sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, necesidad de ingreso neonatal, malformaciones congénitas, tipo de lactancia (maternal o artificial). En nuestro estudio se recogen también la longitud y el perímetro cefálico al nacimiento, el percentil y desviación estándar de peso, longitud y perímetro cefálico, y los mismos parámetros antropométricos en cada revisión.

En cuanto a los parámetros analíticos recogidos en Tembory 2015 se estudia TSH, T4 libre y AcTPO a las 48 horas de vida y en el primer, segundo y tercer mes de vida. En nuestro estudio se registró TSH, T4 libre, AcTG y AcTPO en el primer mes de vida y en los meses sucesivos hasta el alta.

En nuestro estudio no se ha incluido la suplementación de yodo durante el embarazo, ya que a partir de 2006 la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia junto con otras sociedades científicas, recomiendan el uso universal de

suplementos de yoduro potásico durante la gestación y lactancia, y el Servicio de Ginecología y Obstetricia de nuestro Hospital sigue estas recomendaciones. Además la determinación de la yoduria en gestantes con una sola determinación no es buen indicador de yodo deficiencia por distintas razones. En primer lugar debido al aumento de filtrado glomerular en la gestación la yoduria está aumentada, pudiendo enmascarar un estado real de yodo deficiencia. En segundo lugar la yoduria no es estable durante la gestación, tendiendo a disminuir a lo largo de la misma, por lo que se necesitarían curvas trimestrales, realizadas en una población yodo suficiente, para poder establecer los límites adecuados (218).

La prevalencia de DM tipo 1 en la población gestante es del 1% y la prevalencia de Diabetes Gestacional llega hasta un 7-14%. En nuestro estudio la prevalencia de DM es del 18% (16% gestacional y 2,2% pregestacional) ya que la población de madres estaba seleccionada desde la consulta de Endocrinología de Adultos y de Ginecología-Obstetricia de nuestro hospital. Se trataba en muchos casos de madres diabéticas (con diabetes gestacional o pregestacional) a las que se les realizaba estudio de autoinmunidad tiroidea y de función tiroidea. El cribado de hipotiroidismo rutinario en nuestro hospital se realiza desde el año 2014-2015, es decir, posterior a la recogida de datos de nuestro estudio, aunque de forma individual algunos ginecólogos y/o médicos de atención primaria ya lo solicitaban previamente a sus pacientes gestantes, motivo por el cual un alto número de pacientes han sido diagnosticadas durante la gestación de su TCA (39,57%).

La diabetes mellitus materna no se asoció con diferencias significativas en cuanto a edad de las madres, parámetros antropométricos del recién nacido, T4 libre, AcTG o AcTPO. Sí se evidenciaron niveles más elevados de TSH en los recién nacidos hijos de madres con diabetes, de forma estadísticamente significativa. En este trabajo la mayoría de los casos son Diabetes Gestacionales. La relación entre hipotiroidismo y diabetes ha sido ampliamente documentada en la literatura, ya que en los trabajos de Hindi, Karakosta, Syeda y Tudela (156,195–197) se recoge una mayor frecuencia de patología tiroidea en las mujeres con diabetes gestacional. En este

trabajo sería la DG de la madre la que podría tener cierta implicación en los niveles elevados de TSH en el recién nacido. Se necesitarían estudios más amplios en este sentido para poder extraer conclusiones. En el trabajo de Temboursy la frecuencia de Diabetes Gestacional del 12,34% y de DM1 es del 1,23%, (ambas más bajas que en esta serie) y no se estudia la relación con las otras variables.

En nuestra serie 89,66% de las pacientes precisaron tratamiento con levotiroxina durante la gestación, en el trabajo de Temboursy el porcentaje es del 77,77%, aunque no queda claro si el total incluye a todas las pacientes, también a las hipertiroideas tratadas con metimazol o propiltiouracilo.

No se puede calcular el porcentaje de gestaciones con TCA porque no era ese el objeto del estudio, y no se ha contabilizado el total de embarazos de ese periodo. Los pacientes se recogieron desde la consulta de Endocrinología Pediátrica, por lo que es posible que algunos hijos de madres con TCA no fueran controlados en nuestra consulta.

No se objetivó aumento de la frecuencia de las complicaciones obstétricas analizadas (HTA, preeclampsia, hidramnios) con respecto a la población general.

En nuestra serie un 9,09% de mujeres diagnosticadas durante la gestación de su TCA tenían autoinmunidad positiva con eutiroidismo. Este resultado concuerda con los datos recogidos en la literatura (219), aunque en algunos trabajos este porcentaje alcanza el 50% (220).

El porcentaje de gestantes con tratamiento con levotiroxina en esta serie es alto, cercano al 90%, ya que se recomienda el tratamiento de los hipotiroidismos clínicos y subclínicos en las gestantes, y algunos autores también recomiendan tratar a las mujeres con autoinmunidad positiva y eutiroidismo (62,219,220).

Respecto a la dosis de levotiroxina las madres con más tiempo de

evolución de su patología tiroidea precisaron dosis significativamente mayores, probablemente por la mayor destrucción del tejido tiroideo, aunque no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la titulación de anticuerpos AcTG ni AcTPO en función del tiempo de evolución de la TCA.

En cuanto a los resultados antropométricos de los recién nacidos no se observan diferencias en cuanto a la positividad de AcTPO durante el embarazo, la existencia o no de diabetes, el tratamiento con levotiroxina, el tiempo de evolución de la TCA o el tipo de lactancia, siendo estos resultados concordantes con los publicados en la literatura (221,222).

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados en cuanto a la frecuencia de complicaciones neonatales (hipocalcemia, hiponatremia, hipoglucemia, policitemia, hiperbilirrubinemia, distres respiratorio inmediato, sospecha de sepsis, fractura de clavícula, trombopenia) de acuerdo también con lo publicado en la literatura (222). En ninguno de los casos difiere de la incidencia habitual en el periodo neonatal (210,211).

Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de malformaciones congénitas, si bien es preciso señalar que dada la baja incidencia de éstas, es difícil extraer conclusiones al respecto y se necesitarían estudios con mayor número de pacientes que corroboren estos hallazgos, lo que coincide con otros trabajos publicados (222). Las malformaciones congénitas observadas en esta serie (alteraciones de la arteria umbilical, CIV perimembranosa, apéndice preauricular, quiste de cola de ceja, ectasia piélica, inmadurez de cadera, pie talovalgo, pie equinovaro, quiste periventricular, laringomalacia, hipospadias) son malformaciones leves que se observan de forma habitual en la práctica clínica.

El tipo de alteración tiroidea más frecuente en nuestra serie es el hipotiroidismo clínico (68% de los casos), seguido del hipotiroidismo subclínico (27%) y por último de la autoinmunidad positiva con eutiroidismo (5%).

Debemos señalar que la variable hábito tabáquico no se recogió de forma homogénea, por lo que no se consideró oportuno incluirla en el análisis.

La edad gestacional fue mayor en los recién nacidos de madres cuya TCA había sido diagnosticada en el embarazo, comparada con las aquéllas cuyas madres habían sido diagnosticadas antes del embarazo. El tiempo de evolución de la patología tiroidea se asoció con el nivel de ActG y de ActPO, por lo que podría estar de acuerdo con la literatura publicada un mayor riesgo de prematuridad (223), aunque en este estudio no se han incluido RN pretérmino.

El parto fue eutócico en el 72,47% de los casos (N=129), instrumental en 10,11% (N=18) y realizado por cesárea en 17,42% (N=31). (Figura 44), acorde con la frecuencia habitual de los distintos tipos de partos en nuestro hospital:

- Eutócicos: 65-69%
- Instrumentales: 10,21-11,61%
- Cesáreas 20-22%

	2013		2012		2011		2010		2009		2008	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Nº PARTOS TOTALES	2185	100	2425	100	2456	100	2345	100	1990	100	993	100
* EUTÓCICOS	1509	69,06	1684	69,44	1640	66,78	1559	66,48	1298	65,33%	671	sin datos
* INSTRUMENTALES	223	10,21	259	10,68	264	10,75	269	11,47	228	11,60%	124	sin datos
* CESÁREAS	452	20,69	500	20,62	552	22,48	521	22,22	462	22,90%	196	sin datos
* EXTRAHOSPITALARIOS	4	0,18	6	0,24	4	0,16	4	0,17	2	sin datos	2	sin datos

Figura 44. Tabla que muestra la distribución de frecuencias de los distintos tipos de partos en el Hospital Infanta Sofía.

Ninguno de los recién nacidos incluidos en el estudio tuvo una puntuación de Apgar baja que pudiera considerarse como acidosis perinatal y que pudiera influir en los resultados de TSH o T4 libre.

Los parámetros antropométricos en esta serie se encontraban dentro de la normalidad, con una incidencia de PEG del 4,41%, acorde con la frecuencia de la población general. También encontramos una incidencia de

PEEG del 4,41%, acorde también a la frecuencia habitual.

En el estudio de la función tiroidea hemos separado menores y mayores de un mes de vida, ya que el rango de normalidad de TSH y T4 libre es diferente en función de la edad.

En menores de un mes de vida el 97,10% presentaban TSH y T4 libre dentro de los valores de referencia, es decir, presentaban normofunción tiroidea. El 2,85% presentaron TSH>10 mU/L, ninguno con T4I baja. En algunas series como las de Kratzsch 2008 y Rodríguez Hierro 2000 los valores encontrados en nuestra serie podrían considerarse normales. En el trabajo de Kratzsch el método utilizado es Elecsys 2010, Roche, mientras que en el de Rodríguez Hierro no se especifica el método de análisis empleado.

De los mayores de un mes de vida el 96,45% tenían normofunción tiroidea. El 0,80% tenían TSH baja con T4I normal, y el 2,76% tenían TSH alta ninguno con T4 libre baja.

Ninguno de los 4 pacientes que presentaron valores de TSH superiores a 10 mU/L con T4 libre normal, requirió tratamiento con levotiroxina, ya que en ninguno de ellos persistieron los valores por encima de 10 mU/L, volviendo a la normalidad (TSH<5 mU/L) antes del alta. Durante un tiempo variable, cercano a los 3 meses, mantuvieron valores de TSH entre 5 y 10 mU/L. Siguiendo las recomendaciones actuales, de vigilar a los pacientes con TSH entre 5 y 10 mU/L (45), se decidió no iniciar tratamiento con levotiroxina, y la TSH fue <5,5 mU/L antes del alta en todos los pacientes. En estos pacientes quizás los primeros controles deberían haber sido más cercanos en el tiempo, pero no se realizaron por problemas con las muestras o ausencia del paciente en ese momento.

Estas mismas indicaciones se siguieron con los pacientes que presentaron valores de TSH por encima de los límites de referencia (TSH>8,21 mU/L), pero <10 mU/L. En ninguno de estos casos la T4I era inferior a los valores de referencia. En todos ellos se repitió la función tiroidea

en el período de seguimiento, estando la TSH dentro de los valores de referencia. Siguiendo las recomendaciones actuales, de vigilar a los pacientes con TSH entre 5 y 10 mU/L (45), se decidió no iniciar tratamiento con levotiroxina, y la TSH fue <5,5 mU/L antes del alta en todos los pacientes.

El 17,3% de los valores de TSH por encima del mes de vida estaban ligeramente elevados (entre 5 y 8,21 mU/L), ninguno con T4I baja. Según los valores de referencia de nuestro método de análisis del laboratorio, el inmunoanalizador Advia Centaur®, estos valores serían considerados dentro de la normalidad.

Un 1,10% de pacientes (2/181) tuvieron TSH ligeramente por debajo del rango de referencia con T4I normal. Estos pacientes previamente tuvieron TSH normales y se repitió la analítica para comprobar el descenso de AcTPO. Debe señalarse que en aquél momento el laboratorio señalaba estos resultados como dentro de los valores de referencia, por lo que no se consideraron por debajo de la normalidad.

En el estudio de Temboursy (2) se describe TSH >9,5 mU/L en el 7,69% de los pacientes (5/65) que precisaron tratamiento con levotiroxina. Los valores de TSH cuando se decidió iniciar el tratamiento fueron 11,6 mU/L, 9,7 mU/L, 21,5 mU/L

En el estudio de Rovelli el 2,32% de los pacientes (3/129) presentaron elevación de TSH por encima de los valores de referencia y requirieron tratamiento con levotiroxina (VR considerados en este trabajo, en menores de un mes: TSH=0,5-8,7 mU/L, de 1 a 12 meses: TSH=0,4-6,3 mU/L). Los valores de TSH cuando se decidió iniciar el tratamiento, con un mes de vida fueron 10,95 mU/L, 13,62 mU/L, 11,24 mU/L. El 28% de los recién nacidos (36/129) tuvieron al menos un valor elevado de TSH durante el seguimiento, pero se normalizó en la mayoría de los casos (93,3%, 34/129) en 15 días. Un paciente teniendo normal la TSH en el 3er-4º día de vida presentó elevación

de TSH a los 15 días de vida (TSH 11,24 mU/L, confirmada, por lo que se inició tratamiento con levotiroxina; no indica el valor de AcTG ni AcTPO en ese momento).

En nuestro trabajo el 2,76% de las determinaciones de T4 libre estaban por encima de los niveles de referencia. En el trabajo de Temboursy no se recoge este dato y en el Rovelli se describe que todas las cifras de T4 libre fueron normales.

En este trabajo el tiempo medio de seguimiento de los pacientes ha sido de casi tres meses, en algunos pacientes el tiempo de seguimiento ha sido de 18-24 meses, realizándose controles periódicos no sólo a los niños con TSH elevada sino también a los que tenían función tiroidea normal con autoinmunidad positiva. En los trabajos comentados el tiempo de seguimiento ha sido de 3 meses (Temboursy) y 6 meses (Rovelli).

7.2. Estudio de factores condicionantes para el desarrollo de disfunción tiroidea neonatal

En nuestra serie existe correlación positiva entre los niveles de AcTPO de la madre y los del hijo ($r=+0,59$). Esta correlación corrobora la hipótesis de que los AcTPO tipo IgG de la madre atraviesan la placenta y llegan a la circulación fetal (6,190). Estos resultados son concordantes con los de Temboursy, que también encuentra correlación entre anticuerpos maternos en el embarazo y anticuerpos del niño a las 48 horas de vida ($r=+0,54$). En el trabajo de Rovelli el 59% de los neonatos a los 15 días de vida tenían AcTPO positivos y ninguno persistía positivo a los 6 meses de vida. En nuestra serie el 78% tienen AcTPO positivos en su primera determinación y un 57% persisten positivos a los 6 meses de edad. Podríamos pensar que en este alto porcentaje de AcTPO positivos después de los 6 meses de vida podría influir la lactancia materna (que podría aumentar el porcentaje de positividad de anticuerpos), pero en nuestra serie no podemos decir que influya este factor, por los escasos pacientes con lactancia materna por encima de los 6 meses

(N=4).

En los estudios de Rovelli y Temboursy no se estudió la positividad de AcTG. En nuestra serie el 13.36% de los recién nacidos tienen AcTG positivos en su primera determinación. En conjunto el 82,58% de los niños tienen AcTG y/o AcTPO positivos en el primer control realizado.

En esta serie no existe correlación entre los AcTG y los AcTPO de la madre ni del hijo, aunque el estudio no es determinante en este sentido, ya que en muchos casos se determinaban sólo los AcTPO y si éstos eran positivos no se realizaban los AcTG. Por tanto no podemos decir si es necesario medir AcTG y AcTPO de forma conjunta, pero parece razonable medir sólo los AcTPO ya que son los que se han relacionado en otros estudios con patogenicidad (18,190,224) y no los AcTG.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a valor de TSH, T4I, AcTG ni AcTPO en los recién nacidos en función de si las madres tenían AcTG o AcTPO positivos o negativos, por lo que podemos decir que la positividad de los AcTPO o AcTG de la madre no influye en la función tiroidea del recién nacido.

Encontramos correlación positiva entre la TSH y la T4 libre del recién nacido ($r=+0,37$). Esta correlación no se pone de manifiesto en los trabajos de Temboursy ni Rovelli. En el trabajo de Temboursy se encuentra correlación negativa entre peso al nacimiento y AcTPO en el primer mes de vida, lo que asocian con el aumento de morbilidad en los hijos de madres con AcTPO+. En nuestro trabajo no encontramos esa correlación y sólo encontramos una correlación débilmente positiva ($r=+0,25$) entre los AcTPO y el perímetro cefálico del recién nacido, por lo que al menos los AcTPO no estarían afectando el desarrollo cerebral.

Encontramos correlación negativa entre TSH en el primer mes de vida y peso al nacimiento ($r=-0,29$) y también correlación negativa entre TSH en el primer mes de vida y longitud al nacimiento ($r=-0,27$), hallazgos que podrían apoyar la hipótesis de que la TSH elevada perjudica el desarrollo fetal.

Encontramos también correlación negativa entre T4 libre en el primer mes de vida y longitud al nacimiento ($r=-0,27$) y también correlación negativa entre T4 libre en el primer mes de vida y perímetro cefálico al nacimiento ($r=-0,33$), hallazgos que no apoyarían la hipótesis de que la hipofunción tiroidea perjudica el desarrollo fetal.

No se encontró correlación entre TSH del recién nacido y AcTPO de la madre en nuestra serie; sí se describió correlación entre TSH y AcTPO en el trabajo de Temboury, pero Rovelli y cols, como en nuestra serie, no pudieron demostrar ninguna relación entre los valores de TSH y la presencia o ausencia de AcTPO. Estos datos están de acuerdo con otros trabajos publicados, que muestran la ausencia de influencia de los anticuerpos en la función tiroidea del neonato, y confirman que los AcTPO y los AcTG aparentemente no tienen efecto patogénico en el hipotiroidismo fetal y neonatal (6,188).

Los niños tuvieron parámetros auxológicos normales durante el seguimiento, sin signos ni síntomas de alteración de la función tiroidea ni otros problemas médicos llamativos; se encuentra un porcentaje de niños PEG similares a la población normal; estos resultados son acordes con los descritos por Temboury y Rovelli, ya que en sus estudios también los parámetros antropométricos están dentro de la normalidad. La edad gestacional de los hijos de las mujeres que fueron diagnosticadas de su tiroiditis antes del embarazo fue mayor que en los hijos de las mujeres que fueron diagnosticadas de TCA durante el embarazo. Aunque la diferencia es estadísticamente significativa es de menos de siete días, y está dentro de la normalidad.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad de la madre, título de AcTG y AcTPO maternos, edad gestacional del RN, valores de TSH, T4I, AcTG y AcTPO del RN, tiempo de seguimiento del RN y títulos de AcTG y AcTPO del hijo en el momento del alta en función del diagnóstico de patología tiroidea materna (hipotiroidismo franco, hipotiroidismo subclínico o positividad de anticuerpos antitiroideos con eutiroidismo). En nuestra serie es más

frecuente el diagnóstico de autoinmunidad positiva con eutiroidismo en las pacientes con diabetes ya que a dichas mujeres se les solicitaba en la consulta de Endocrinología estudio de autoinmunidad tiroidea aunque la función tiroidea fuera normal.

La patología materna no parece influir en los parámetros antropométricos del niño, ni en los niveles de AcTG ni AcTPO de la madre, ni en la función tiroidea ni autoinmunidad del recién nacido. Tampoco la existencia de patología neonatal parece influir en la función tiroidea ni autoinmunidad del recién nacido, ni tener relación con el tiempo de evolución de la patología tiroidea materna, la dosis de levotiroxina empleada por la madre en el embarazo, la positividad o negatividad de los AcTG ni AcTPO maternos ni título de los mismos. Tampoco se relaciona la función tiroidea ni autoinmunidad del recién nacido con el tiempo de evolución de la patología tiroidea de la madre, con la dosis de levotiroxina durante el embarazo, con los parámetros antropométricos del recién nacido, la edad de la madre o con el tipo de lactancia materna o artificial.

7.3. Estudio por grupos de edad

El estudio por grupos de edad no está descrito en los trabajos relacionados publicados con anterioridad, por lo que no se pueden establecer comparaciones con otras series:

EN EL PRIMER MES DE VIDA

Como se describe en la distintos trabajos (107,108) el título de anticuerpos antitiroideos aumenta con la edad de la mujer, por tanto es lógico pensar que a mayor tiempo de evolución de la patología tiroidea en la madre, el título de AcTG y AcTPO en el primer mes de vida del recién nacido sería mayor, como ocurre en nuestro trabajo. El porcentaje de positividad de los anticuerpos AcTG y AcTPO en el primer mes de vida en los hijos de madres diagnosticadas antes del embarazo también es mayor que en los hijos de madres diagnosticadas durante la gestación, pero la diferencia no es

significativa. No se encontraron diferencias significativas en la TSH ni en la T4l en el primer mes de vida según el momento de diagnóstico de la TCA (antes o durante la gestación), por lo que no es probable que los AcTPO tengan efecto patógeno en la función tiroidea del neonato. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los parámetros antropométricos al nacimiento respecto al diagnóstico antes o durante la gestación, ni tampoco en el número de visitas hospitalarias que ha realizado.

Según la dosis de levotiroxina que precisó la madre durante el embarazo para mantener el estado de eutiroidismo, los recién nacidos cuyas madres tomaban una dosis mayor o igual a 75 µg de levotiroxina al día tuvieron niveles más elevados de T4 libre, AcTG y AcTPO que aquéllos cuyas madres tomaban una dosis menor a 75 µg de levotiroxina al día. Al existir correlación entre AcTPO de la madre y el hijo, es posible que la madre tenga niveles elevados de AcTPO (aunque no hayamos encontrado diferencias estadísticamente significativas), por tanto la destrucción tiroidea materna sea mayor y que éstas madres precisen una dosis superior de levotiroxina para que la función tiroidea de la madre sea normal. En cuanto a la TSH de los recién nacidos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que estos anticuerpos no parecen tener una función patogénica en el tiroides del feto y neonato.

Se describieron niveles mayores de TSH en los recién nacidos cuyas madres tenían diabetes durante el embarazo, coincidiendo así con los trabajos que relacionan el hipotiroidismo con la diabetes gestacional (156,195–197). No se encontró asociación de otras variables (peso, longitud, perímetro cefálico, TSH, T4libre, AcTG ni AcTPO del recién nacido) con la diabetes materna.

No se relaciona el tipo de lactancia (materna o artificial) con diferencias en el peso, longitud, perímetro cefálico, nivel de TSH, T4libre, AcTG ni AcTPO del recién nacido.

En los siguientes meses de vida los AcTPO fueron positivos en un mayor número de pacientes que los AcTG, pero no podemos considerar este dato, ya

que en muchos pacientes no se realizaron AcTG si los AcTPO eran negativos. Los porcentajes de niños alimentados con lactancia materna fueron superiores a los alimentados con lactancia artificial, disminuyendo con el tiempo de evolución. A pesar de que la lactancia materna favorece el paso de anticuerpos maternos al feto, éstos no parecen influir en la función tiroidea ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH ni T4I, AcTG ni AcTPO en los niños según el tipo de lactancia. Tampoco según la dosis de levotiroxina utilizada por las madres, ni el tiempo de evolución de la patología tiroidea de las madres. El aclaramiento de los anticuerpos antitiroideos es más significativo a partir del segundo mes de vida para los AcTG y del cuarto mes de vida para los AcTPO. Por tanto la posible patogenicidad de dichos anticuerpos en el recién nacido disminuiría a partir de esa edad.

7.4. Estudio de costes económicos

El coste económico se ha calculado en función de la media de visitas realizadas por los pacientes durante el periodo de seguimiento y de la media de determinaciones analíticas realizadas.

Calculando un total de 378,83 euros por paciente, y un 2% de madres con TCA en nuestra población, en la que tenemos una media de 2400 partos al año, nacerían 48 recién nacidos hijos de madres con TCA, lo que supondría un gasto de alrededor de 18183,84 euros al año en nuestro hospital, que podríamos evitar si no se realizaran analíticas y controles médicos a los hijos de madres con TCA en los primeros meses de vida adicionales al cribado neonatal universal.

Debemos añadir a esto los costes indirectos, como el desplazamiento del paciente al hospital (más coste a mayor distancia del domicilio del paciente al hospital) y la ausencia laboral de los padres. No se pueden calcular estos costes debido a la complejidad de los mismos.

Por otro lado el impacto emocional en las familias de sentir que su hijo

no es completamente “sano” ya en el primer mes de vida, y el sentimiento de culpabilidad de la madre, de tener que realizar extracciones al niño por causa de una enfermedad materna que puede tener repercusión en el niño, y en un periodo tan sensible como el puerperio, es muy difícil de valorar, pero es indudable su existencia y repercusión.

7.5. Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio es que la recogida de los datos se realizó de forma retrospectiva, aunque el diseño inicial del estudio y la puesta en marcha del protocolo de actuación fue prospectivo. La fiabilidad de la recogida de los datos es grande, puesto que se ha realizado por un único investigador y basándonos en una historia clínica electrónica que permite el acceso claro y seguro a la información del recién nacido y de su madre.

También es una limitación la falta de grupo control, para estudiar la función tiroidea también en hijos de madres sin TCA o analizar la función tiroidea en los niños después de haber negativizado los AcTPO y AcTG, para valorar otras alteraciones de la función tiroidea no relacionadas con la positividad de los anticuerpos antitiroideos. En el diseño inicial del estudio se decidió comparar con los valores de la población normal.

Otra limitación del estudio es que no se conocen los valores exactos de TSH a las 48 horas de vida (cribado neonatal) que podrían correlacionarse con los valores de TSH al mes de vida.

Hubiera sido también más informativo para el estudio que el mismo paciente tuviera todos los valores seriados de TSH y T4I, AcTG y AcTPO.

Respecto a los valores de AcTG y AcTPO algunos pacientes (madres y/o hijos) tienen uno solo de los anticuerpos analizados, ya que si los AcTPO eran positivos no se analizaban los AcTG por protocolo del laboratorio.

En este estudio no se han analizado los títulos de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH porque los neonatos y lactantes no han presentado

hipertirotropinemia persistentes, tal y como se ha protocolizado en otros estudios (4).

Este estudio no es adecuado para valorar la influencia de la prematuridad ni de los suplementos de yodo en la función tiroidea. Las mujeres con TCA en nuestro hospital se controlan exhaustivamente, con controles periódicos de TSH y T4l, con aumento de la dosis de L-T4 al inicio de la gestación y suplementación de yodo en todos los casos, pero este estudio no está diseñado para valorar la efectividad de estas medidas.

Serán precisos más estudios para evaluar el desarrollo neurocognitivo de estos niños en el tiempo, pero al estar los niveles de hormonas tiroideas dentro de los rangos de referencia, en un período muy breve de tiempo, no han precisado en ningún momento tratamiento con levotiroxina según los protocolos vigentes en la actualidad y el desarrollo neurológico se asume igual al de los niños de su edad.

7.6. Aportaciones del estudio

La muestra de pacientes presentada en esta tesis doctoral es la más amplia recogida en la literatura científica hasta el momento actual.

Según este estudio los programas de cribado neonatal para el Hipotiroidismo Congénito que se llevan a cabo en nuestro medio proporcionan una información suficiente para identificar las elevaciones de TSH precoces. En ninguno de los pacientes con cribado normal se evidenció elevación de TSH que requiriera tratamiento con L-T4.

El cribado neonatal sigue siendo una herramienta adecuada para descartar hipotiroidismo congénito, y con los niveles de corte utilizados actualmente en nuestro medio, el estudio de TSH y T4 libre posterior no supone ningún beneficio añadido en este grupo de pacientes.

En nuestra serie encontramos elevaciones de TSH leves y transitorias en los primeros meses de vida, que no precisan iniciar tratamiento sustitutivo con

levotiroxina. También encontramos elevaciones de T4I leves y transitorias no relacionadas con supresión de la TSH, y que no precisan tratamiento antitiroideo ni producen sintomatología en los recién nacidos.

Tampoco sería necesaria la determinación de anticuerpos antitiroglobulina ni antiperoxidasa en estos niños, ya que con una muy alta probabilidad serán positivos, pero no tendrán repercusión en el neonato, incluso aunque los títulos sean muy elevados.

No sería necesario tampoco el seguimiento en el tiempo de los pacientes hasta el aclaramiento de la titulación de anticuerpos, ni hasta comprobar la disminución de los mismos.

El coste sanitario que representan estos pacientes es elevado, no sólo por el coste económico que suponen, sino también por la sobrecarga asistencial médica y de enfermería, ya que el número de pacientes diagnosticadas de TCA ha aumentado en los últimos años, por el cambio en los criterios diagnósticos. El número de partos en nuestro hospital es de 2400-2500 partos al año, calculando que el hipotiroidismo subclínico ocurre en aproximadamente un 2-2,5% de las mujeres gestantes, que el hipotiroidismo franco tiene una prevalencia de alrededor del 0,2-0,5% en la gestación, y que el 50% de los casos de hipotiroidismo subclínico y de hasta un 80% en las gestantes con hipotiroidismo franco son por una TCA, se calcula que entre 25 y 30 recién nacidos al año serán hijos de madres con hipotiroidismo subclínico autoinmune, y entre 4 y 10 recién nacidos al año serán hijos de madres con hipotiroidismo franco autoinmune. En total entre 30 y 40 recién nacidos al año serán hijos de madres con TCA.

También hay que señalar el estrés emocional al que se somete a los padres del niño, que piensan que su hijo tiene alguna patología grave, y debe ser sometido a pruebas analíticas especiales. En concreto a la madre del niño, al sentirse culpable de la situación por conocer que el paso transplacentario de anticuerpos puede ser la causa de la posible patología de su hijo. Incluso en algunos casos pueden llegar a pensar que la lactancia materna favorece el paso de anticuerpos, empeorando así la supuesta patología, y planteándose la retirada de la misma y el paso a lactancia artificial.

Los datos de este trabajo muestran la escasa utilidad de realizar una monitorización con analíticas seriadas de la función tiroidea en neonatos hijos de madres con tiroiditis crónica autoinmune en nuestra población de referencia.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de pacientes con tirotropina elevada en nuestra serie es del 4,42%. En estos casos las alteraciones de la función tiroidea son leves, transitorias y ninguna de ellas con tiroxina libre disminuida.

2. El 82,58% de los recién nacidos hijos de madres con Tiroiditis Crónica Autoinmune tiene anticuerpos antitiroideos positivos al nacimiento.

3. Ninguno de los pacientes ha precisado tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

4. La función tiroidea del recién nacido es independiente de los anticuerpos antitiroideos maternos y del recién nacido, del tiempo de evolución de la patología tiroidea en la madre, de la dosis máxima de levotiroxina materna durante el embarazo y del tipo de lactancia.

5. El aclaramiento en el niño de los anticuerpos antitiroideos maternos es significativo a partir de los 2 meses para los anticuerpos antitiroglobulina y de los 4 meses para los anticuerpos antiperoxidasa, por lo que la posible patogenicidad de los mismos disminuye a partir de estas edades.

6. La morbilidad neonatal y los parámetros antropométricos son independientes de la positividad de los anticuerpos antitiroideos en el recién nacido.

7. En nuestra población no sería necesario realizar estudio de la función tiroidea a los recién nacidos hijos de madres con Tiroiditis Crónica Autoinmune, nacidos a término y sin otra patología asociada.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez Rial JM. Daño y respuesta inmune en las tiroiditis. Patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune Damage and immune response in thyroiditis. Pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;(5).
2. Temboursy Molina MC, Rivero Martín MJ, de Juan Ruiz J, Ares Segura S. Maternal autoimmune thyroid disease: relevance for the newborn. *Med Clin (Barc).* 2015;144(7):297–303.
3. Molina Gutiérrez M, Ares Segura S. Recién nacido hijo de madre con tiroiditis de Hashimoto. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica.*
4. 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.
5. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The Thyrotropin (TSH)-Releasing Hormone Receptor: Interaction with TSH and Autoantibodies. *Endocr Rev. Endocrine Society;* 1998 Dec;19(6):673–716.
6. Ordookhani A, Mirmiran P, Walfish PG, Azizi F. Transient Neonatal Hypothyroidism is Associated with Elevated Serum Anti-Thyroglobulin Antibody Levels in Newborns and Their Mothers. *J Pediatr.* 2007;March.
7. Braverman LE, Cooper D, Werner, Ingbar S. The thyroid a fundamental and clinical text. In Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
8. Despopoulos A, Silvernagl S. Color Atlas of Physiology. In: 5^a ed. Ed. Thieme; 2001.
9. Blasco Barbero A. Valores de TSH neonatal en recién nacidos pretérmino de la provincia de Alicante 2008-2012. Miguel Hernández Alicante; 2013.
10. Martos Moreno GA. Desarrollo y exploración del tiroides. In: Cruz Tratado de Pediatría. 2014. p. 1270–2.
11. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab. Nature Publishing Group;* 2007 Mar;3(3):249–59.

12. Bernal J. Brain Development and Thyroid Hormones. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5 (2):6–12.
13. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Glinoe D, Delange F, Delange F, et al. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):225–48.
14. Bernal J, Morte B. Thyroid hormone receptor activity in the absence of ligand: Physiological and developmental implications. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830:3893–9.
15. Visser WE, Friesema ECH, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;19:50–6.
16. Boccone L, Dessì V, Meloni A, Loudianos G. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) in two consecutive generations caused by a missense MCT8 gene mutation. Phenotypic variability with the presence of normal serum T3 levels. *Eur J Med Genet.* 2013;56:207–10.
17. Refetoff S, Bassett JHD, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, et al. Classification and Proposed Nomenclature for Inherited Defects of Thyroid Hormone Action, Cell Transport and Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:768–70.
18. Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid Autoantibodies in Pregnancy: Their Role, Regulation and Clinical Relevance. *J Thyroid Res.* 2013;15:1–15.
19. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced Clearance Rate of Thyroxine-Binding Globulin (TBG) with Increased Sialylation: A Mechanism for Estrogen-Induced Elevation of Serum TBG Concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Oct;65(4):689–96.
20. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and Fetal Thyroid Function. *N Engl J Med.* 1994;20:1072–8.
21. Ballabio M, Poshyachinda M, Ekins RP. Pregnancy-Induced Changes in Thyroid Function: Role of Human Chorionic Gonadotropin as Putative Regulator of Maternal Thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Oct;73(4):824–31.
22. 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.
23. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(2):253–64.
 24. Landek-Salgado MA, Gutenberg A, Lupi I, Kimura H, Mariotti S, Rose NR, et al. Pregnancy, postpartum autoimmune thyroiditis, and autoimmune hypophysitis: intimate relationships. *Autoimmun Rev*. 2010;9(3):153.
 25. Morreale De Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3975–87.
 26. Glinoer D. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. *Endocr Rev*. 1997 Jun 1;18(3):404–33.
 27. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Heal Nutr WHO*. 2007;10(12A):1571–80.
 28. Public Health Committee of the American Thyroid Association, Becker D V, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* . 2006 Oct;16(10):949–51.
 29. Aboud FE, Bougma K, Lemma T, Marquis GS. Evaluation of the effects of iodized salt on the mental development of preschool-aged children: a cluster randomized trial in northern Ethiopia. *Matern Child Nutr*. 2016;
 30. Farebrother J, Naude CE, Nicol L, Andersson M, Zimmermann MB. Iodised salt and iodine supplements for prenatal and postnatal growth: a rapid scoping of existing systematic reviews. *Nutr J*. 2015;14.
 31. Zhou SJ, Anderson AJ, Gibson RA, Makrides M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials 1–4. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:1241–54.
 32. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control Iodine

- Deficiency I. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 3rd ed. 2007.
33. Donnay S, Vila L. Eradication of iodine deficiency in Spain. Close but not there yet. *Endocrinol Nutr.* 2012;59 (8):471–3.
 34. Vila L, Serra-Prat M, de Castro A, Palomera StD E, Casamitjana R, Legaz G, et al. Iodine nutritional status in pregnant women of two historically different iodine-deficient areas of Catalonia, Spain. *Nutrition.* 2011;27:1029–33.
 35. Vila Ballester L, Donnay Candil S, Iglesias Reymunde T, Soriguer Escofet F, Tortosa Henzi F, Torrejón Jaramillo S, et al. Evaluación de los hábitos alimentarios relacionados con la ingesta de yodo, el estado nutricional de yodo y disfunción tiroidea en cuatro poblaciones no seleccionadas (proyecto Tirobus). *Endocrinol y Nutr.* 2010;57(9):407–13.
 36. Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Martul P, et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *J Trace Elem Med Biol.* 2013;27:302–6.
 37. Dominguez I, Reviriego S, Al E. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin.* 2004;122(12):449–53.
 38. Suárez Rodríguez M, Azcona San Julián C, Alzina de Aguilar V. Influence of maternal hypothyroxinaemia during pregnancy on psychomotor development. *An Pediatr.* 2008;69(5):420–5.
 39. WHO Global Database on Iodine Deficiency The database on iodine deficiency includes data by country on goitre prevalence and/or urinary iodine concentration SPAIN Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS). 2006;
 40. Lazarus JH. Iodine Status in Europe in 2014. *Eur Thyroid J.* 2014;3:3–6.
 41. Andersson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation WHO Secretariat on behalf of the participants to the Consultation. *Public Health Nutr.* 2007;10(12A):1606–11.

42. SEEN, SEGO, SAEN, SEN, SEEP S. Manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de yodo en España. Spain; 2004.
43. 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.
44. Vila L, Velasc I, González S, Morales F, et al. Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Med Clin.* 2012;139(11).
45. 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;3:76–94.
46. Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79(1):70–2.
47. Williams FLR, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al. Developmental Trends in Cord and Postpartum Serum Thyroid Hormones in Preterm Infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5314–20.
48. Bernal J. Thyroid hormone transport in developing brain. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(5):295–9.
49. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the Study of Thyroid Hormone Action on Brain Development and Function. *Thyroid.* 2003;13(11):1005–12.
50. Williams G. Neurodevelopmental and Neurophysiological Actions of Thyroid Hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008;20:784–94.
51. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Fetal and maternal thyroid hormones. *Horm Res.* 1987;26(1–4):12–27.
52. Morreale de Escobar G, Pastor R, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Effects of

- Maternal Hypothyroidism on the Weight and Thyroid Hormone Content of Rat Embryonic Tissues, before and after Onset of Fetal Thyroid Function. *Endocrinology*. 1985;117(5):1890–900.
53. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:25–37.
 54. Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A, Escobar del Rey F. Thyroid hormones and the developing brain. In: Dussault JH, Walker P (eds) *Congenital Hypothyroidism*. New York: Marcel Dekker Inc; 1983. p. 85–126.
 55. Delange F, Bourdoux P, Ermans A. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. In: Delange F, Fisher DA, Malvoux P, eds *Pediatric thyroidology*, Basel: Karger,. 1985. p. 369–93.
 56. Fisher DA, Odell WD, Hobel CJ, Garza R. Thyroid function in the term fetus. *Pediatrics*. 1969 Oct;44(4):526–35.
 57. Tembours Molina C. Maternal hypothyroidism: clinical practices guideline for preventing alterations in brain development of child. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;5(2):29–34.
 58. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunci M, Gervy C, Contempré B, et al. Fetal Tissues Are Exposed to Biologically Relevant Free Thyroxine Concentrations during Early Phases of Development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1768–77.
 59. Calvo RM, Obregon MJ, Ruiz De Onha C, Escobar del Rey F, Morreale De Escobar G. Congenital Hypothyroidism, as Studied in Rats Crucial Role of Maternal Thyroxine but Not of 3,5,3'-Triiodothyronine in the Protection of the Fetal Brain. *J Clin Invest*. 1990;86:889–99.
 60. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Dec;77(6):1719–22.
 61. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy and Cognitive Functioning in Early Childhood: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab*.

- Endocrine Society; 2010 Sep;95(9):4227–34.
62. Poppe K, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2003;9(2):149–61.
 63. Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis Of The Nuclear 3,5,3'-Triiodothyronine Receptor In The Human Fetal Brain. *Endocrinology*. 1984 Feb;114(2):677–9.
 64. Banovac K, Ryan EA, O'Sullivan MJ. Triiodothyronine (T3) nuclear binding sites in human placenta and decidua. *Placenta*. 1986;7(6):543–9.
 65. Ares Segura S. Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5(2):13–22.
 66. Kapelari K, Kirchlechner C, Högl 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).
 67. Elmlinger MW, Kühnel W, Lambrecht H-G, Ranke MB. Reference Intervals from Birth to Adulthood for Serum Thyroxine (T4), Triiodothyronine (T3), free T3, free T4, Thyroxine Binding Globulin (TBG) and Thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med*. 2001 Jan 23;39(10).
 68. Lazar L, Ben-David R, Frumkin E, Battat Y, Lebenthal M, Phillip JM, et al. Natural History of Thyroid Function Tests over 5 Years in a Large Pediatric Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1678–82.
 69. Dallas JS. Autoimmune thyroid disease and pregnancy: relevance for the child. *Autoimmunity*. 2003;36(6–7):339–50.
 70. Carpena Lucas P, Calvo Rigual F, et al. Seguimiento de recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo en el embarazo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2015;6(2):4–11.
 71. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: *Autoimmune Diseases in Endocrinology*. 2008. p. 137–76.
 72. Banakar MK, Formosa M. Serum Thyroid Function Tests in Neonates of Mothers with Thyroid Disease. *Indian J Pediatr*. Springer-Verlag; 2011;78(7):870–3.

73. Polak M, Luton D. Fetal thyroïdology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;28(2):161–73.
74. Bagnoli F, Farneschi L. Thyroid Function in Small for Gestational Age Newborns: A Review. *J Clin Res Pediatr En doocrinol.* 2013;5.
75. Fisher D. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology Philadelphia.* Philadelphia; 2002. p. 164.
76. AAP, ATA LWES. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics.* 2008;11(6):2290–303.
77. Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyabira RS, Rien L, Skeels MR, et al. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *J Pediatr.* 1998 Jan;132(1):70–4.
78. Lafranchi SH, Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE. Screening for Congenital Hypothyroidism With Specimen Collection at Two Time Periods: Results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics.* 1985;76(5).
79. Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Clemente M, Salcedo S, Almar J. Thyroid function in 76 sick preterm infants 30-36 weeks: results from a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Mar;21(3):237–43.
80. Hume R, Simpson J, Delahunty C, Toor H Van, Wu SY, Williams FLR, et al. Human Fetal and Cord Serum Thyroid Hormones: Developmental Trends and Interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4097–103.
81. Correia Martins L, Rita Coutinho A, Jerónimo M, Serra Caetano J, Cardoso R, Dinis I, et al. Autoimmune alternating hyper-and hypo-thyroidism: a rare condition in pediatrics. *Endocrinol Diab Metab.* 2016;February:1–5.
82. Hasham A, Tomer Y. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Thyroid Autoimmunity. *Immunol Res.* 2012;54(1-3):204–13.
83. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SHS. The Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5385–97.

84. Ting W-H, Chien M-N, Lo F-S, Wang C-H, Huang C-Y, Lin C-L, et al. Association of Cytotoxic T-Lymphocyte- Associated Protein 4 (CTLA4) Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease in Children and Adults: Case-Control Study. *PLoS ONE* 11(4) e0154394.
85. Patel H, Shoab Mansuri M, Singh M, Begum R, Shastri M, Misra A, et al. Association of Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA4) and Thyroglobulin (TG) Genetic Variants with Autoimmune Hypothyroidism. *PLoS One*. 2016;11(3).
86. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab*. 2016;31:213–22.
87. Brent GA. Environmental Exposures and Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*. 2010;20(7):755–61.
88. Latrofa F, Fiore E, Rago T, Antonangeli L, Montanelli L, Ricci D, et al. Iodine Contributes to Thyroid Autoimmunity in Humans by Unmasking a Cryptic Epitope on Thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):E1768–74.
89. Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:241–52.
90. Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, Benvenga S, Antonelli A. The role of human parvovirus B19 and hepatitis C virus in the development of thyroid disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;
91. Barreto D, Andrade M, Rocco E. High frequency of vitamin D receptor gen polymorphism FokI in Brazilian Type 1 diabetes mellitus patients with clinical autoimmune thyroid disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(29).
92. Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, Saha S, Mondal SA, Kumar A, et al. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(3):391–8.
93. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *LANCET Diabetes Endocrinol*. 2015;3:286–95.
94. Lu Y, Li J, Li J. Estrogen and thyroid diseases: an update. *Minerva Med*. 2016

Aug;107(4):239–44.

95. Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoeidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11:A386–92.
96. Bossowski A, Moniuszko M, Idzkowska E, Grubczak K, Snight P, Bossowska A, et al. Decreased proportions of CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127- and CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127 - FoxP3+ T cells in children with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity.* 2016;1–9.
97. Ajjan, R; Weetman A. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res.* 2015;47:702–10.
98. McLachlan SM, Rapoport B. Why Measure Thyroglobulin Autoantibodies Rather Than Thyroid Peroxidase Autoantibodies? *Thyroid.* 2004 Jul;14(7):510–20.
99. Hektoen L, Schulhof D. The Precipitin Reaction of Thyroglobulin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1925;11(8):481–4.
100. Owen C. A review of auto-immunization in Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(9):1015–23.
101. Fromm G, Lascano E, Bur E, Escalante D. Non-specific chronic thyroiditis: Hashimoto's lymphoid struma; de Quervain's granulomatous struma; Riedel's fibrous struma. *Rev Asoc Med Argent.* 1953;67(749–750):162–70.
102. Belyavin G, Trotter W. Investigations of thyroid antigens reacting with Hashimoto sera; evidence for an antigen other than thyroglobulin. *Lancet.* 1959;1(7074):648–52.
103. Seto P, Hirayu H, Magnusson RP, Gestautas J, Portmann L, Degroot LJ, et al. Rapid Publication Isolation of a Complementary DNA Clone for Thyroid Microsomal Antigen Homology with the Gene for Thyroid Peroxidase. *J Clin Invest.* 1987;80(October):1205–8.
104. Portmann L, Fitch FW, Havran W, Hamada N, Franklin WA, Degroot LJ. Characterization of the Thyroid Microsomal Antigen, and Its Relationship to Thyroid Peroxidase, Using Monoclonal Antibodies. *J Clin Invest.* 1988;81:1217–24.
105. Hamada N, Portmann L, Degroot LJ. Characterization and Isolation of Thyroid

- Microsomal Antigen. *J Clin Invest.* 1987;79:819–25.
106. Doble ND, Banga JP, Pope R, Lalor E, Kilduff P, McGregor AM. Autoantibodies to the thyroid microsomal/thyroid peroxidase antigen are polyclonal and directed to several distinct antigenic sites. *Immunology.* 1988;64:23–9.
107. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Al. E. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977 Dec;7(6):481–93.
108. Hollowell J, Staehling N, Flanders D, Al E. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489–99.
109. Marwaha R, Tandon N, Desai A, Al E. The evolution of thyroid function with puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:899–904.
110. Kaloumenou I, Mastorakos G, Alevizaki M, Duntas LH, Mantzou E, Ladopoulos C, et al. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2008 Jul;18(7):747–54.
111. Kalro BN. Impaired fertility caused by endocrine dysfunction in women. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Sep;32(3):573–92.
112. Poppe K, Velkeniers B, Downey J, Yingling S, McKinney M, Al. E, et al. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Elsevier; 2004;18(2):153–65.
113. Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2009;9(2):113–6.
114. Adamst DD. Pathogenesis of the Hyperthyroidism of Graves's Disease. Discovery of Long-acting Thyroid Stimulator. *Br Med J.* 1965;1:1015–9.
115. Kendall-Taylor P, Dirmikis S, Munro D. Long acting Thyroid Stimulator and Related Factors. *Proc roy Soc Med.* 1975;68.
116. Smith BR, Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet (London, England).* 1974;2(7878):427–31.

117. Davies T, Marians R, Latif R, Parmentier M, Misrahi M, Nagayama Y, et al. The TSH receptor reveals itself. *J Clin Invest*. 2002;110(2):161–4.
118. Smith BR, Sanders J, Furmaniak J. TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 2007;17(10):923–38.
119. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Mar;81(3):1147–51.
120. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased Pregnancy Loss Rate in Thyroid Antibody Negative Women with TSH Levels between 2.5 and 5.0 in the First Trimester of Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):E44–8.
121. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal Screening Versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1699–707.
122. Yassaee F, Farahani M, Abadi AR. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Pregnant Women in Tehran-Iran. *Int J Fertil Steril* . 2014;8(2):163–6.
123. Zornitzki T, Froimovici M, Amster R, Lurie Md S. Point Prevalence of abnormal thyroid-stimulating Hormone during the first trimester of Pregnancy in israel. *IMAJ*. 2014;16:564–7.
124. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of Thyroid Function During First- Trimester Pregnancy: What Is the Rational Upper Limit of Serum TSH During the First Trimester in Chinese Pregnant Women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):73–9.
125. Soldin OP. When Thyroidologists Agree to Disagree: Comments on the 2012 Endocrine Society Pregnancy and Thyroid Disease Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2632–5.
126. Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med*.

2012;6(4):64–71.

127. Stoian D, Pantea S, Margan M, Timar B, Borcan F, Craina M, et al. Individualized Follow-up of Pregnant Women with Asymptomatic Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(88).
128. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616.
129. Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(2):263–8.
130. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Katherine Laughon Epidemiology Branch ST, et al. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2725–33.
131. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis. *N Engl J Med.* 1989;321:13–6.
132. 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 Aug 19;341(8):549–55.
133. Shafiee SM, Vafaei A, Rashidy-Pour A. Effects of Maternal Hypothyroidism During Pregnancy on Learning, Memory and Hippocampal BDNF in rat pups: Beneficial Effects of Exercise. *Neuroscience.* 2016;329:151–61.
134. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, et al. Thyroid Dysfunction and Autoantibodies during Pregnancy as Predictive Factors of Pregnancy Complications and Maternal Morbidity in Later Life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1084–94.
135. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1988;72(1):108–12.
136. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in

- hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993 Mar;81(3):349–53.
137. Mizgala L, Lao T, Hannah M. Hypothyroidism presenting as hypothermia following pre-eclampsia at 23 weeks gestation. Case report and review of the literature. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1991 Feb;98(2):221–4.
138. Wasserstrum N, Ananla CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Apr;42(4):353–8.
139. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and Subclinical Hypothyroidism Complicating Pregnancy. *Thyroid.* 2002;12(1):63–8.
140. 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.
141. Montoro M, Collea J V, Frasier SD, Mestman JH. Successful Outcome of Pregnancy in Women with Hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1981;94(1):31.
142. Glinoe D. Potential Consequences of Maternal Hypothyroidism on the Offspring: Evidence and Implications. *Horm Res Paediatr.* 2001;55(3):109–14.
143. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(2):149–55.
144. Man EB, Brown JF, Serunian SA. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. *Ann Clin Lab Sci.* 1991;21(4):227–39.
145. Schlienger J-L, Langer B. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007 Nov;36(7):688–93.
146. 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 (Oxf).* 2003 Sep;59(3):282–8.
147. Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, Tiemeier H. Maternal hypothyroxinemia and

- effects on cognitive functioning in childhood: how and why? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Aug;79(2):152–62.
148. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F, Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Doubts and Concerns about Isolated Maternal Hypothyroxinemia. *J Thyroid Res*. 2011;
149. Min H, Dong J, Wang Y, Wang Y, Teng W, Xi Q, et al. Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. *Mol Neurobiol*. 2016 Apr 11;53(3):1613–24.
150. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):239–45.
151. Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med*. 2006;51(1):59–63.
152. Rashid M, Rashid MH. Obstetric management of thyroid disease. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62(10):680–8.
153. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are Detection and Treatment of Thyroid Insufficiency in Pregnancy Feasible? *Thyroid*. 2005;15(1):44–53.
154. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and Magnitude of Increases in Levothyroxine Requirements during Pregnancy in Women with Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004 Jul 15;351(3):241–9.
155. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol*. European Society of Endocrinology; 2009 Jun;160(6):985–91.
156. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid Dysfunction and Autoantibodies in Early Pregnancy Are Associated with Increased Risk of Gestational Diabetes and Adverse Birth Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4464–72.
157. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal Thyroid Hypofunction and Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol*. 2008 Jul;112(1):85–92.

158. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical Thyroid Disease and the Incidence of Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012 Feb;119(2, Part 1):315–20.
159. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Oct 31;72(6):825–9.
160. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1129–35.
161. Negro R. Thyroid Dysfunction and Pregnancy: Where Are We Five Years Later? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2629–31.
162. Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism Introduction and background. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:U45–8.
163. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila JM, et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinol y Nutr.* 2012;59(9):547–60.
164. 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.* European Society of Endocrinology; 2014;170(1):R17–30.
165. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215–28.
166. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):49–54.
167. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA.* 1990;264(11):1422–5.
168. Hughes E, Helewa M, Burrows R, Smith J, Williams K, Brain P, et al. Report of the

- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):s1–22.
169. Feldt-Rasmussen U, Madsen MH, Rasmussen NG, Hegedüs L, Hornnes P. Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies During Pregnancy and Postpartum. Relation to Postpartum Thyroiditis. *Autoimmunity.* 1990;6(3):211–4.
170. Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid.* 1999;9(7):675–84.
171. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3561–6.
172. Päckilä F, Männistö T, Surcel H-M, Ruukonen A, Bloigu A, Pouta A, et al. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and Thyroid Function of Her Child in Adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):965–72.
173. Geva E, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Amit A. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction. *Am J Reprod Immunol.* 1997 Feb;37(2):184–6.
174. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol.* 1999;42(6):335–46.
175. Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002 Nov;12(11):997–1001.
176. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, et al. Thyroglobulin Autoantibodies: Is There Any Added Value in the Detection of Thyroid Autoimmunity in Women Consulting for Fertility Treatment? *Thyroid.* 2013;23(8):1022–8.
177. Dendrinou S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatsas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14(4):270–4.
178. Mecacci F, Parretti E, Cioni R, Lucchetti R, Magrini A, La Torre P, et al. Thyroid

- autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2000;46(1):39–50.
179. Marai I, Carp H, Shai S, Shabo R, Fishman G, Shoenfeld Y. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol.* 2004;51(3):235–40.
180. Bellver J, Soares SR, Alvarez C, Muñoz E, Ramírez A, Rubio C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 2008;23(2):278–84.
181. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(6):751–5.
182. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2587–91.
183. Faussett MB, Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2000;18(4):379–92.
184. Glinoe D. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol.* 2000;43(4):202–3.
185. Stagnaro-Green A, Glinoe D, Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Al. E, et al. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):167–81.
186. Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones.* 2008;7(4):294–302.
187. Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y, Konishi J, Kasagi K, Endo K, et al. Familial Neonatal Transient Hypothyroidism Due to Maternal TSH-Binding Inhibitor Immunoglobulins. *N Engl J Med.* 1980;303(13):738–41.
188. Dussault JH, Letarte J, Guyda H, Laberge C. Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1980 Mar;96(3 Pt 1):385–9.


189. Dussault J, Fisher D. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obs Gynecol.* 1999;93(1):15–20.
190. Rapoport B, McLachlan S. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest.* 2001;108(9):1253–9.
191. León G, Murcia M, Rebagliato M, Álvarez-Pedrerol M, Castilla AM, Basterrechea M, et al. Maternal Thyroid Dysfunction during Gestation, Preterm Delivery, and Birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29(2):113–22.
192. Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child.* 2010;95(3):169–73.
193. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev.* 2008;29(6):697–725.
194. De Block C, De Leeuw I, Vertommen J, Rooman R, Du Caju M, Van Campenhout CM, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2001;126:236–41.
195. Stohl HE, Ouzounian J, Rick A-M, Hueppchen NA, Bienstock JL. Thyroid disease and gestational diabetes mellitus (GDM): is there a connection? *J Matern Neonatal Med.* 2013 Jul 5;26(11):1139–42.
196. Syeda Sadia F, Rehman R, Butt Z, Asif Tauni M, Fatima Munim T, Chaudhry B, et al. Screening of subclinical hypothyroidism during gestational diabetes in Pakistani population. *J Matern Neonatal Med.* 2016 Jul 2;29(13):2166–70.
197. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of Subclinical Thyroid Disease to the Incidence of Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol.* 2012 May;119(5):983–8.
198. Gong L-L, Liu H, Liu L-H. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55:171–5.
199. Baz B, Riveline J-P, Gautier J-F. Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:43–51.

200. Agarwal MM, To C. Gestational diabetes mellitus: Screening with fasting plasma glucose. *World J Diabetes*. 2016;7(14):279–89.
201. Bodnar LM, Siega-Riz AM, Simhan HN, Himes KP, Abrams B. Severe obesity, gestational weight gain, and adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1642–8.
202. Scientific I of ME (US) SC on the, of Dietary Reference. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academies Press (US); 1997.
203. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitzgerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary.
204. Pei Y, Wang Y, Huang W, Hu B, Huang D, Zhou Y, et al. Novel Mutations of EXT1 and EXT2 Genes Among Families and Sporadic Cases with Multiple Exostoses. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(6):865–72.
205. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *N Engl J Med*. 2001 Sep 27;345(13):971–80.
206. Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López de Lara D, López-Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatría*. Elsevier; 2011;74(3):193.e1-193.e16.
207. J. G-DV. Curvas de peso, longitud y perímetro cefálico según edad gestacional y sexo, de recién nacidos vivos en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Universidad de Zaragoza; 2002.
208. Ares Segura S, Quero Jiménez J, Morreale de Escobar G. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. *Rev Pediatría Atención Primaria Vol XI Supl*. 2009;11(16):173–204.
209. Kratzsch J, Schubert G, Pulzer F, Pfaeffle R, Koerner A, Dietz A, et al. Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index

- and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life. *Clin Biochem.* 2008;41(13):1091–8.
210. Rodríguez Miguélez JM, Aloy JF. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP. Asociación Española de Pediatría; 2008. 372-383 p.
 211. Betti M, Ceccatelli G, Belcari F, Moscuza F, Cuttano A, Vuerich M, et al. Neonatal outcome in newborns from mothers with endocrinopathies. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(4):248–50.
 212. Aguirre Unceta-Barrenechea A, Conde AA, Legórburu AP. Recién nacido de peso elevado. In: Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEPed. 2008. p. 87–90.
 213. Blizzard RM, Chandler RW, Landing BH, Pettit MD, West CD. Maternal Autoimmunization to Thyroid as a Probable Cause of Athyrotic Cretinism. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 1960 Aug 18;263(7):327–36.
 214. Parker RH, Beierwaltes WH, Elzinga KE, Spafford NR, Hassoun S. Thyroid Antibodies During Pregnancy and in the Newborn. *J Clin Endocrinol.* 1961;21:792.
 215. Newcastle Neonatal Service. Newcastle Neonatal Service Guidelines - Guideline for thyroid function testing in neonates. 2009;
 216. Lafranchi SH. Approach to the Diagnosis and Treatment of Neonatal Hypothyroidism.
 217. Rodríguez Sanchez A, Huidobro Fernández B, Dulín Iñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Revista Española Endocrinología Pediátrica - Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014. p. 41–8.
 218. Stilwell G, Reynolds PJ, Parameswaran V, Blizzard L, Greenaway TM, Burgess JR. The Influence of Gestational Stage on Urinary Iodine Excretion in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* Oxford University Press; 2008 May;93(5):1737–42.
 219. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol.* 2005;58(5):449–52.
 220. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull.* 2011;97:137–48.
 221. Vestgaard M, Nielsen LR, Rasmussen AK, Damm P, Mathiesen ER. Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: impact on thyroid

- function, metabolic control and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008 Jan;87(12):1336–42.
222. Martín Borge V. Influencia de los anticuerpos antitiroideos en la gestación y posparto de mujeres con diabetes mellitus pregestacional. 2011.
223. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Bloigu A, et al. Perinatal Outcome of Children Born to Mothers with Thyroid Dysfunction or Antibodies: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):772–9.
224. McLachlan SM, Rapoport B. Autoimmune response to the thyroid in humans: thyroid peroxidase the common autoantigenic denominator. *Int Rev Immunol.* 2000;19(6):587–618.

ANEXO

 <p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Comunidad de Madrid</p>	COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
---	--

DICTAMEN DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^{ÑA}. Itziar de Pablo López de Abechuco, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al Estudio Retrospectivo:

TÍTULO:

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN HIJOS DE MADRE CON HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNE.

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEI actuando como comité evaluador, emite dictamen **FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

D^a. M^a. Magdalena Hawkins Solís / Hospital Infanta Sofia.


Y HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día 27/Junio/2016 ACTA 305 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto CAM 39/1994 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEI sea válida.
- 3º El CEI, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEI es la siguiente:

PRESIDENTE	Sonsoles Sancho García.	Oncología Radioterápica
VICEPRESIDENTE	M ^a Ángeles Gálvez	Farmacología Clínica
SECRETARIO TECNICO	Itziar de Pablo López de Abechuco	Farmacología Clínica
VOCALES	M ^a Jesús Blanchard Rodríguez	Hematología
	Irene Cabrera Troye	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	Yolanda de Blas Fernández	DUE Servicio de Urgencias
	Guillermo García Ribas	Neurología
	Carmen Guillén Ponce	Oncología Médica. Comité Ética Asistencial. Miembro de la Comisión de Investigación
	Rosa Ana Hernández Antolín	Cardiología
	Manuel Luque Ramírez	Endocrinología y Nutrición.

Cra. Colmenar, km. 9,100 - 28034 MADRID (Planta -2 Dcha)
Tlf.: 91 336 8322

E-mail: ceic.hrc@salud.madrid.org

 <p>Hospital Universitario Ramón y Cajal SaludMadrid Comunidad de Madrid</p>	COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
---	--

		Miembro de la Comisión de Investigación
	Elena Molina Martín	Farmacéutica de Atención Primaria. Comisión Central de Investigación de la GAP
	María Muñoz García	Farmacia Hospitalaria.
	Alfonso Muriel García	Bioestadística Clínica
	Cristina Pueyo López	Farmacia Hospitalaria. Máster en Bioética
	Carmen Ruiz Ballesteros	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica. Licenciada en Derecho
	Javier Sánchez Casajús	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	José Miguel Sánchez Torres	Oncología Médica
	José Luis San Millán López	Genética Molecular
	Sonia Soto Díaz	Medicina Familiar y Comunitaria, Comisión Central de Investigación de la GAP

En el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación, ni en el dictamen de la solicitud de autorización del mismo.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor

Madrid a 04 de Julio de 2016

Fdo.: Dña. Itziar de Pablo López de Abechucó
Secretaria CEI