

SCREENING TIROIDEO UNIVERSAL: BENEFICIO POTENCIAL O COSTO INNECESARIO

SCREENING UNIVERSAL TIROIDEO: POTENTIAL BENEFIT OR UNNECESSARY COST

Francisco Javier Reales Nájera¹

Walter Antonio Barceló Lara²

ESE Hospital Cari, Colombia

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/bioc...1.2439>

RESUMEN

La enfermedad tiroidea representa un riesgo de morbilidad obstétrica durante la gestación; afecta el desarrollo fetal y los resultados en la vida postnatal. Sin embargo, las distintas guías de manejo no recomiendan el tamizaje tiroideo. En este artículo se presenta una revisión de la literatura disponible en los últimos 5 años con respecto a la patología tiroidea y su asociación con los resultados perinatales y obstétricos adversos. Los hallazgos muestran que el hipertiroidismo no representa actualmente un objeto de discusión en cuanto al diagnóstico y al manejo. Por otra parte, el hipotiroidismo afecta aproximadamente el 3-5 % de los embarazos y el tipo subclínico corresponde al 80 % de ellos, siendo hoy el elemento principal de la controversia, debido a la posibilidad de que exista un grupo de pacientes subclínicas que se comportarían como hipotiroideas clínicas y para las cuales se hace necesario ajustar los parámetros diagnósticos y de manejo.

Palabras clave: Embarazo, Tamizaje, Hipotiroidismo, Diagnóstico.

ABSTRACT

Thyroid disease represents a risk of obstetric morbidity to the course of pregnancies; affects fetal development and the results in the postnatal period. However actual guidelines do not approve universal screening. This article reviews the available information about thyroid disease and its relationship with adverse perinatal and obstetrics results. Actual findings show that hypothyroidism does not represent a point of discussion about diagnosis and management. On the other hand, hypothyroidism affects 3-5 % of pregnancies approximately and the subclinical type represents 80 % of them, being today the key element of controversy, due to the possibility that there is a group of subclinical patients that will act as clinical hypothyroidism and for whom it is necessary and adjustment to current guidelines and diagnostic criteria.

Keywords: Pregnancy, Screening, Hypothyroidism, Diagnosis.

Recibido: 20/12/2016

Aceptado: 12/02/2017



1. Residente 4 año Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre. francrnaj@gmail.com
2. Residente 4 año Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre. barce182@hotmail.com

Cómo citar este artículo:

Reales Nájera F, Barceló Lara W. Screening tiroideo universal: beneficio potencial o costo innecesario. Biociencias [Internet]. 5ene.2017 [citado 7oct.2018]; 12(1): 55-63. Available from: <http://revistas.unilibre.edu.co/index.php/biociencias/article/view/2439>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tiroidea es la alteración hormonal más frecuente durante la gestación. De la cual se ha reportado una incidencia de aproximadamente 2-3 % de valores subnormales de Hormona Tiroidea Estimulante (TSH), distribuida en 0,3 a 2,5 % de pacientes que cursan con Hipotiroidismo Clínico (HC) y 2-2,5 % en el rango de Hipotiroidismo Subclínico (HSC) (1). A pesar de su alta prevalencia, existe aún mucha controversia sobre la relevancia de su implementación. Si se compara con el tamizaje de hipotiroidismo congénito, el cual tiene una incidencia menor del 1 %, goza de unificación de criterios en relación a la implementación y su manejo (2).

Es importante recordar que los criterios de diagnóstico de disfunción tiroidea son los estipulados por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) (3) para trimestres 1°, 2° y 3° de la siguiente manera: 0,1-2,5 mUI/l, 0,2-3,0 mUI/l y 0,3-3,0 mUI/l respectivamente. A pesar de esto, las publicaciones en las cuales se basa la toma de decisiones, no muestran una homogeneidad en dichos criterios, lo cual tiene un impacto sobre las diferencias en las distintas guías de manejo disponible. Es así, como para el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) (4), recomiendan la evaluación de función tiroidea con base en población de riesgo y son enfáticos en no recomendar el tratamiento del HSC. La Sociedad Endocrina (ES), por otra parte (5), recomienda el *screening* tiroideo a población de alto riesgo, pero aprueba el tratamiento del HSC independiente de la presencia de anticuerpos anti peroxidasa (TPO ab) o antitiroglobulina (Tg ab). Por último, la ATA establece que no recomienda el *screening* universal, pero se debe ofrecer tratamiento a todas las pacientes con HSC que presenten TPO ab + (3). Ninguna guía contro-

vierte el tratamiento del HC, ni hay diferencias en el manejo del hipertiroidismo en cualquiera de sus variantes. Esto hace que sea relevante una mejor comprensión de los cambios que se presentan en relación a la función tiroidea durante la gestación y el impacto que pueda generar la disfunción tiroidea sobre el curso de la gestación. También se hace relevante determinar si debe hacerse algún ajuste a los parámetros diagnósticos actuales y poder así lograr una unificación de conceptos.

En este artículo se presenta una revisión de la literatura disponible con el propósito de obtener evidencia actualizada sobre esta patología. Se realizó una búsqueda de palabras clave en idioma inglés y español: *hypothyroidism, pregnancy, treatment of hypothyroidism, screening hypothyroidism, perinatal outcomes, "embarazo", "tamizaje", "hipotiroidismo"*, en las bases de datos Clinical Key, Ovid y Pubmed.

Se encontraron 8.989 artículos que contenían las palabras clave; se procedió a filtrar la búsqueda, seleccionando únicamente artículos de texto completo disponibles, lo cual redujo los resultados a 1.044 artículos. Se filtró nuevamente la información, seleccionando los trabajos publicados en los últimos 5 años; lo que arrojó un resultado de 445 artículos, de los cuales se escogieron los 50 más significativos, de acuerdo a la temática de este artículo, teniendo en cuenta que los trabajos seleccionados pertenecieran, fuesen avalados o citados por sociedades científicas reconocidas internacionalmente, ATA, ACOG, ASRM, Sociedad Endocrina, entre otras.

FISIOLOGÍA TIROIDEA MATERNO-FETAL

Fisiología de la glándula tiroidea normal

La glándula tiroides se ubica en la parte anterior del

cuello debajo del hueso hioides y por encima de la horquilla esternal. Consta de dos lóbulos conectados por el istmo, con un peso aproximado de 20-25 g (6). La producción por parte de esta glándula de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) está regulada por parte de la TSH, de producción a nivel hipofisiario. La cual a su vez es estimulada por parte de la hormona liberadora de tirotropina (TRH), secretada por parte del hipotálamo que es conocido como el eje hipotálamo-hipofisis-tiroides (7). La secreción hormonal de T4 y T3, es liberada al torrente sanguíneo unida a globulina fijadora de tiroxina (TBG) en la forma inactiva de estas hormonas, siendo liberada solamente en forma activa el 0,3 % de T3 y 0,03 % de T4 (6, 7).

Fisiología de la glándula tiroidea materna

El embarazo tiene un impacto sobre la economía tiroidea. Desde el inicio de la gestación, la función tiroidea presenta cambios en su función pregestacional. Se muestra un requerimiento mayor de TSH durante la gestación para lograr suplir los requerimientos de secreción de hormonas tiroideas. Este mayor requerimiento viene dado por el aumento en la secreción de gonadotropinas propio de la gestación y genera un aumento en la producción de TBG. Por otra parte, se presenta un aumento en las concentraciones de deiodinasas, particularmente del tipo 3, lo cual degrada las hormonas tiroideas haciéndolas inactivas (8). La gonadotropina coriónica (hCG) muestra un efecto tirotróico leve, por lo que en situaciones donde se produzcan grandes volúmenes de esta hormona (mola hidatidiforme, embarazo múltiple, etc.), se presenta una sobreestimulación tiroidea con una disminución de los niveles de TSH de 0,1 mUI/l de esta hormona por cada 10.000 UI/l de hCG (6, 8).

Deficiencia de yodo y embarazo

El aumento de la vascularización y la hiperplasia glandular puede producir un aumento leve en el volumen de la glándula tiroidea, pero la presencia de bocio garantiza el estudio de la causa de dicho hallazgo, entre estas se cuenta la deficiencia de yodo. Actualmente la Organización Mundial de la Salud recomienda 250 mcg de yodo al día durante la gestación (9). Aquellas pacientes con deficiencia severa de yodo tienen un riesgo mayor de bocio fetal y materno, mientras que se ha evidenciado cómo en deficiencias leves a moderadas existe un impacto en el desarrollo psicomotor de los hijos de estas madres. Por esta razón, se recomienda la suplementación de yodo en zonas deficientes a mujeres que estén embarazadas o se encuentren en la búsqueda activa de la gestación (10).

Fisiología placentaria-fetal de la función tiroidea

Se ha documentado cómo el paso de hormonas tiroideas es mínimo a través de la barrera hemato-placentaria en pacientes eutiroideas, aunque son sistemas independientes durante gran parte de la gestación. Sin embargo, en estados alterados de la función tiroidea fetal, la producción materna de hormonas tiroideas juega un papel importante. Se ha evidenciado cómo en modelos animales se han detectado hormonas tiroideas en etapas tempranas de la gestación cuando aún no hay producción endógena de estas hormonas. A su vez, en fetos que padecen alteraciones severas congénitas de producción tiroidea se ha documentado al momento del nacimiento trazas de hormonas tiroideas. Por lo que, a pesar de haber un paso limitado a través de la placenta, juega un papel importante tanto en etapas tempranas de la gestación como en estados patológicos fetales (6, 11).

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO

Los distintos cambios que se presentan durante la gestación hacen que sea más compleja la evaluación de la función tiroidea y la interpretación de las distintas pruebas diagnósticas. Stricker y cols (12), reportaron cómo al evaluar las distintas pruebas con parámetros específicos por trimestre, existe un riesgo de clasificación errónea de aproximadamente 10,4 % de los casos. Asociado a esto, se debe tener en cuenta la limitación que existe dada la falta de estandarización en los métodos de evaluación de triyodotironina libre (fT3), debido al impacto de las gonadotropinas y las limitaciones en la evaluación en el embarazo. Por lo que se prefiere el seguimiento con tiroxina libre (fT4) (6, 12).

Anticuerpos antitiroideos

Las distintas agremiaciones no recomiendan la búsqueda de anticuerpos antitiroideos de manera sistemática (3-5), a pesar de estar asociados a niveles elevados de TSH. Pero se ha documentado, por parte de Yan y cols (13), que aquellas pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva presentaron niveles de TSH por encima de 4,2 m UI/l. Por otra parte, Lee y cols (14), en modelos animales ha evidenciado cómo aquellos ratones inmunizados con TPO ab presentaron una mayor incidencia de aborto (14,75 % vs 0 %) al compararse con aquellos ratones no expuestos.

TRASTORNOS TIROIDEOS Y EMBARAZO

Es importante saber reconocer los distintos espectros de la patología tiroidea en el embarazo, teniendo en cuenta los parámetros propios para cada trimestre. Es así como el HC por definición hace referencia a aquellas pacientes que cursen

con niveles de TSH por encima del rango para cada trimestre asociado a niveles de fT4 disminuidos o aquellas pacientes con valores de TSH >10 mUI/l independiente de sus niveles de fT4. Por otra parte, el hipotiroidismo subclínico se presenta en aquellas pacientes con valores de TSH por encima de los valores específicos para el trimestre pero menores de 10 mUI/l con valores de fT4 dentro de parámetros normales. Otro espectro de la hipofunción tiroidea es la hipotiroxinemia aislada, la cual se caracteriza por valores de TSH dentro de parámetros normales con fT4 disminuida (3, 6). La importancia de estos parámetros radica en su impacto en el accionar médico y de cómo la toma de estas decisiones está relacionada con las publicaciones al respecto, las cuales no toman en cuenta estos parámetros de manera estricta. Es así como Johnson y cols (15), definen que el HC se presenta en aquellas pacientes con valores de TSH >5, donde se evaluaba las tasas de nacido vivo y embarazo en las cuales este grupo de pacientes presentó valores menores que aquellas denominadas como HSC (TSH entre 2,5 y 5 mUI/l). Por otra parte, Bernardi y cols (16), tomó como criterio para definir HSC valores >2,5 mUI/l y <10 mUI/l. En donde el objetivo era evaluar la relación de este hallazgo con la pérdida gestacional recurrente y donde no se encontraron diferencias significativas con el grupo control, 58 % vs 49 % respectivamente. Lo cual hace evidente la necesidad de la estandarización de los parámetros no solo desde el punto de vista clínico, sino desde la perspectiva investigativa dado el impacto que hay en relación a resultados evaluados.

Por otra parte, son ampliamente conocidos los efectos del HC sobre el curso de la gestación, razón por la cual no existe controversia a la hora de indicar manejo de suplencia hormonal a este grupo de pacientes. Alteraciones tales como preeclampsia

sia, abrupcio placentario, hemorragia obstétrica, entre otras se presentan de manera frecuente en este grupo de pacientes. Al igual que alteraciones de tipo perinatal como son alteraciones en el patrón de crecimiento fetal, parto pretérmino y síndrome de dificultad respiratoria son prevalentes dentro de este grupo de pacientes (3, 6, 17, 18). Sin embargo, a pesar de estas asociaciones del HC con resultados obstétricos y perinatales adversos es la controversia que impone el HSC donde radica la falta de consenso a la hora de estipular el *screening* universal. Esto debido a la heterogeneidad de resultados en las distintas publicaciones que hacen que este cuerpo de evidencia sea controvertido. Plowden y cols (19) no reportaron diferencias entre aquellas pacientes con HSC comparadas con pacientes eutiroideas en relación a fertilidad, pérdida recurrente o tasas de nacido vivo. Por otra parte, Agrawal y cols (20), reportaron un riesgo significativamente más alto de presentar complicaciones tanto obstétricas como perinatales, entre las que se cuentan parto prematuro, aborto espontáneo y bajo peso al nacer. En este último estudio se tomaron como referencia los valores establecidos por la ATA (3), para definir HSC. Desde el punto de vista neurocognitivo es donde es menos evidente la relación entre el HSC y este parámetro del desarrollo infantil. Ghassabian y cols (21) encontraron un retraso en el desarrollo del lenguaje a los 18 meses y a los 26 meses, significativamente mayor en aquellas pacientes con hipotiroxinemia leve hasta las 18 semanas de gestación. Pero con resultados menos consistentes en parámetros de comportamiento y la asociación con la disfunción leve de la producción tiroidea. Por otra parte, Korevaar y cols (22) hallaron cómo no solo la hipotiroxinemia sino la hipertiroxinemia representan un riesgo para el desarrollo psicomotor. Donde en el grupo de pacientes con hipotiroxinemia se presentó un déficit de

1,5-3,8 puntos del coeficiente intelectual al compararse con madres control eutiroideas. A su vez, las pacientes con hipertiroxinemia presentaron un déficit de 1,4-3,7 puntos por debajo de los valores mostrados en la evaluación del coeficiente intelectual de los hijos de madres eutiroideas. Por último, Gylleberg y cols (23) demostraron cómo aquellas pacientes con hipotiroxinemia mostraron un riesgo relativo significativamente mayor de tener hijos que sufrieran de esquizofrenia. Aun cuando se ajustaron los resultados a los antecedentes tanto físicos como psiquiátricos de la paciente.

Tratamiento

La duda sobre indicar el *screening* universal va de la mano de cuáles pacientes se beneficiarán de una terapéutica eficaz que tenga un impacto real sobre el curso del embarazo. Cruz y cols (24) demostraron que las pacientes manejadas con dosis fijas de levotiroxina no lograrán un control de los niveles de TSH en el 50 % de los casos teniendo en cuenta los valores ajustados por trimestre. Con una necesidad de ajuste de dosis durante el curso de la gestación, la cual mostró un patrón de elevación progresiva de TSH. Por otra parte, Kim y cols (25) demostraron que la suplencia con levotiroxina (LT4) en pacientes con HSC mostró una mejora en los resultados en la calidad de embriones que en el grupo placebo, además de disminuir la tasa de abortos espontáneos y mejorar las tasas de nacido vivo. Por otro lado, Candil y cols (26) evidenciaron cómo el *screening* universal y el manejo del HSC y HC representaron una mejora en la calidad de vida y una reducción del costo (€2.653.854) al año al compararse con la atención que demandara en el caso de detección de pacientes con base en el riesgo. Chang y cols (27) demostraron que la detección de pacientes de alto riesgo dejaría sin detectar al 80,4 % de las pacientes con algún grado de disfunción tiroidea uti-

lizando estrategias de búsqueda de casos de alto riesgo. Por otra parte, Verma y cols (28) pudieron comprobar que el 76,6 % de las pacientes infértiles con niveles de TSH $>4,2$ mUI/l lograron la gestación en los siguientes 6-12 meses. Similares resultados fueron encontrados por Wang y cols (29), quienes encontraron que el 81,6 % de los casos de pacientes que sufren de HSC no serían detectadas con los parámetros de seguimiento actual.

DISCUSIÓN

En vista de la información disponible, es factible decir que el *screening* universal es una herramienta útil en el ámbito del control prenatal. Se hace evidente la controversia de si realmente hay un beneficio en la implementación del *screening* y de si el manejo del HSC es realmente benéfico tanto a las madres afectadas de esta entidad como en relación a los resultados perinatales (30-34). Es evidente que en primer lugar, la estandarización de criterios sigue siendo un inconveniente en relación a la toma de decisiones. Los distintos criterios diagnósticos en los diferentes trabajos de investigación al respecto tienen un impacto en relación a los resultados de dichos estudios. Por otra parte, está el hecho que se hayan ajustado los parámetros para determinar a partir de qué punto se puede hablar de disfunción tiroidea en el embarazo, pero sin ajustar el límite a partir del cual sin importar los niveles de fT4 se pueda clasificar a una paciente como HC (35, 36). Dado que con los parámetros ajustados para cada trimestre aumentará la población gestante con HSC, sin cambios en lo referente a las pacientes con HC. Este aparte es importante dado que la controversia del tratamiento viene de la mano de si es pertinente tratar a aquellas pacientes con HSC y de si esto no solo tendrá un impacto positivo en el curso de la gestación, sino de los riesgos asociados

al tratamiento excesivo y la potencial iatrogenia a la que estarían expuestas estas pacientes (37-39). En el caso de ajustar el límite superior de los valores de TSH a partir de los cuales se puede identificar a una paciente como HC, no solo tendría un impacto en la prevalencia de dicha patología, sino que haría menos controvertida la decisión de implementar la suplencia hormonal en este grupo de pacientes. Por otra parte, se ha evidenciado cómo, aun en casos de HSC, la intervención con LT4 resulta en una disminución de los riesgos obstétricos (40-45). La duda pasa de si existe un aporte positivo en relación al manejo con LT4 y los resultados perinatales. Los resultados en los estudios actuales muestran un beneficio en relación al manejo de estas madres y el impacto sobre los resultados en la vida postnatal (46-49). El estudio Generation R demostró cómo a pesar de no haber una relación entre una alteración en el desarrollo neurocognitivo sí hay una alteración en el desarrollo del lenguaje verbal de los hijos de estas pacientes con HSC (49). Por otro lado, sería altamente improbable detectar a aquellas pacientes con HSC y autoinmunidad tiroidea, reconociendo que estas pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar HC. Dado que sin dicho *screening* nunca se reconocerán a aquellas pacientes con HSC y en segundo lugar no se realizaría búsqueda de aquellas con TPO ab + o Tg ab +.

CONCLUSIÓN

Se hace pertinente la implementación del tiroideo independiente si presentan características de alto riesgo. La sola gestación impone un peligro para este grupo de pacientes, por lo que la intervención resulta en beneficios reales. La reducción en los costos de la atención no es un hecho despreciable. Por otra parte, se debe ser pertinentes con respecto al grupo de pacientes que se benefician de la

terapia con LT4. Los resultados pueden evidenciar que aquellas pacientes con niveles de TSH >4 tienen un beneficio mucho mayor de la terapéutica que aquellas con valores entre 2,5 y 4 mUI/l. Los esfuerzos deben complementarse con la actualización del personal de primer nivel de atención. Por último, se deben realizar más estudios que respeten los criterios diagnósticos actualmente establecidos con el propósito de determinar si es necesario ajustar los parámetros de seguimiento y manejo de estas pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chang D, Marquese E. Estados Unidos de América. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (2005 to 2010): National Health and Nutrition Examination Survey, Boletín oficial (NHANES III); 2011.
2. Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N. Nelson Textbook of Pediatrics. Twentieth Edition. Elsevier; 2016. Chapter 565.
3. Estados Unidos de América. The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. 2011: Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum.
4. Estados Unidos de América. Thyroid Disease in Pregnancy Number 148. The American College of Obstetricians and Gynecologists; 2015.
5. De Groot L, Abalovich M, Alexander E. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2012. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8):2543-65.
6. Creasy R, Resnik R, Iams J, Lockwood C, Moore T, Greene M. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Seventh Edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2014;24:1022-37.
7. Melmed S, Polonsky K, Crane R, et al. Williams Textbook of endocrinology. 13 edition. Elsevier; 2016. Cap. 11.
8. Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, et al. Obstetrics: Normal and problem pregnancies. 7 edition. Elsevier. Cap. 42.
9. Mundial. WHO/PAHO Regional Expert Group for Cardiovascular Disease. Improving Public Health in the Americas by Optimizing Sodium and Iodine Intakes Prevention through Population-wide Dietary Salt Reduction Report from the Washington DC Meeting; 2011.
10. Pearce E. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. BPOBGYN. 2015;29:700-6.
11. Pelin R, Fox W, Abman S, et al. Fetal and neonatal physiology. 4 edition. Saunders; 2011. Cap. 182.
12. Stricker R, Echenard M, Eberhart R y cols. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. Eur J Endocrinol. 2016;157:509.
13. Yan J, Sripada S, Saravelos S y cols. Thyroid peroxidase antibody in women with unexplained recurrent miscarriage: prevalence, prognostic value, and response to empirical thyroxine therapy. FertilSteril. 2012;98:378-82.
14. Lee Y, Ng H, Lau K, et al. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. FertilSteril. 2009;91:2104-9.

15. Johnson M, Althouse A, Wakim N y cols. Hypothyroidism In Recipients Decreases Live Birth Rate In Donor-Recipient (Dr) In-Vitro Fertilization (Ivf) Cycles. *FertilSteril*. 2014;102:e270.
16. Bernardi L, Cohen R, Stephenson M y cols. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *FertilSteril*. 2013;1326-31.
17. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, et al. Hypothyroidism in pregnancy. *The Lancet*. 2013;1:228-37.
18. Cleary-Goldman J, Fergal D, Lambert-Massrlian L, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2015;112:85-92.
19. Plowden T, Schisterman E, Sjaarda L y cols. Subclinical Hypothyroidism and thyrooid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy los or live birth. *JCEM*. 2016;101:2358-65.
20. Agrawal S. Perinatal outcomes in pregnancy with subclinical hypothyroidism. *Fertil steril*. 2015;104:e116-e116.
21. Ghassabian A, Henrichs J, Tiemmeier H. Impact of mild hormone deficiency in pregnancy on cognitive function in children: Lessons from the Generation R Study. *BPRCEM*. 2014;28:221-32.
22. Korevaar T, Muetzel R, Medici M y cols. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population based cohort study. *The lancet*. 2016;4:35-43.
23. Gyllemberg D, Sorander A, Surcel H, et al. Hypothyroxinemia during gestation and offspring schizophrenia in a national birth cohort. *Biological Psychiatry*. 2016;79:962-70.
24. Cruz I, Alvarez M, Cano R y cols. Treatment with fixed thyroxine doses in pregant women with subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:284-7.
25. Kim Ch, Ahn J, Kang S y cols. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracitoplasmatic sperm injection. *Fertil Steril*. 95:1650-4.
26. Candil S, Balsa J, Alvarez J y cols. Análisis coste-efectividad del cribado universal en la enfermedad tiroidea en mujeres embarazadas en España. *Endocrinol Nutr*. 2014;62:322-30.
27. Chang D, Leung A, Braverman L y cols. Thyroid Testing during Pregnancy at an Academic Boston Area Medical Center. *JCEM*. 2011;96:E1452-E1456.
28. Verma I, Sood R, Juneja S, et al. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012;2(1):17-9.
29. Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, Zhou J. 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. European Society of Endocrinology.
30. Vila LI, Velasco I, Gonzalez S y cols. On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *EJE*. 2014:R17-R30.
31. McClain M, Lambert-Messerlian G, Haddo J y cols. first- and second-trimester TSH, free thyroxine, and thyroid antibody measurements in women with known hypothyroidism: a FASTER trial study. *AJOG*. 2012;199(2):129.e1-129.e6.
32. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2010;105:239-45.
33. Casey BM1, Dashe JS, Wells CE, McIntire

- DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Obstet Gynecol.* 2011;105(2):239-45.
34. Shields BM, Knight BA, Hill AV, Hattersley AT, Vaidya B. Five-year follow-up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(12):E1941-5.
 35. Fitzpatrick D, Russell M. Diagnosis and Management of Thyroid Disease in Pregnancy. *ObstetGynecolClin N Am.* 2010;37:173-93.
 36. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2012;12:63.
 37. Bath SC, Steer CD, Golding J y cols. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013;382:331-7.
 38. Yassa L, Fawcett R, Marqusee E, Alexander EK. Thyroid Hormone Early Adjustment in Pregnancy (the THERAPY) trial. *J ClinEndocrinolMetab.* 2010;32-4.
 39. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility and sterility.* 2015;104:545-53.
 40. Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A y cols. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid.* 2011;21:291-8.
 41. Mascarenhas JV, Anoop HS, Patil M y cols. Improvement in Fertility outcome follows initiation of thyroxine for women with subclinical Hypothyroidism. *THETRP.* 2011;8:3-6.
 42. Johnson M, Althouse A, Wakim N y cols. Hypothyroidism In Recipients Decreases Live Birth Rate In Donor-Recipient (Dr) In-Vitro Fertilization (Ivf) Cycles. *FertilSteril.* 2014;102:e270.
 43. Bernardi L, Cohen R, Stephenson M y cols. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *FertilSteril.* 2013;1326-31.
 44. Gyamfi C. Basic Science and Clinical Evidence Regarding Treatment of Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy. *ClinicalObGyn.* 2011;54:488-92.
 45. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B y cols. Endocrine disorders & female infertility. *BPRCEM.* 2011;25:861-73.
 46. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S y cols. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Eng J Med.* 2012;366-493.
 47. Pankkila F, Mannisto T, Surcel HM y cols. Maternal thyroid dys-function during pregnancy and thyroid function of her child in adolescence. *J ClinEndocrinolMetab.* 2013;98:965-72.
 48. Cooper D, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet.* 2012;379:1142-54.
 49. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J EndocrinolMetab.* 2014;2:1.
 50. Korevaar TI, Medici M, de Rijke YB y cols. Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: The Generation R Study. *J ClinEndocrinolMetab.* 2013;9:3678-86.