

Estudio de las diferencias en la función tiroidea de los pequeños para la edad gestacional *vs* recién nacidos de peso adecuado. ¿Por qué les consideramos diferentes?

Funtzio tiroideoaren desberdintasunei buruzko ikerketa, adin gestazionalerako txikiak diren haurren eta pisu egokia duten jaioberrien artean. Zergatik hartzen ditugu desberdintzat?

I. Fernández González¹, S. Maeso-Méndez², A. Sarasua Miranda³, M. Del Hoyo Moracho⁴, I. Lorente Blázquez³, I. Díez López^{1,3}

¹Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Vitoria-Gasteiz, Álava.
²Servicio de Pediatría, ³Sección Endocrinología infantil, ⁴Sección Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava

RESUMEN

Antecedentes: Múltiples estudios concluyen que los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) tienen un número mayor de comorbilidades, así como un perfil hormonal diferente respecto a los niños con un peso adecuado para la edad gestacional (PAEG). Las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el crecimiento y en el desarrollo neurocognitivo. La función tiroidea en los niños PEG es, hoy en día, incierta.

Objetivos: El objetivo de este estudio es comparar la función tiroidea de los niños PEG durante los 2 primeros años de vida con publicaciones sobre función tiroidea en otros grupos de lactantes (PAEG y prematuros) que utilicen la misma metodología.

Métodos: Se obtuvo una cohorte de 38 niños PEG, en los cuales se midieron los valores de TSH en sangre en distintos momentos del desarrollo del niño PEG. Los resultados se compararon con una población de niños PAEG de Zaragoza (Cortes-Blanco, AEP 1999) y una población de niños prematuros de Barcelona (Clemente M, An Pediatr. 2004) mediante pruebas de comparación de medias de contraste bilateral.

Resultados: Se ha observado una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los niños PEG de nuestro estudio y los niños PAEG mayores de 6 meses, no así entre los PEG del estudio y la población de prematuros.

Conclusiones: Los niños PEG tienen valores de TSH superiores respecto a los niños PAEG mayores de 6 meses. Por lo tanto, parece razonable establecer un cribado y un protocolo de seguimiento en los PEG de mayor riesgo.

Palabras clave: Pequeño para la edad gestacional; Tirotropina; Recién nacido prematuro.

es necesario, en primer lugar, un conocimiento preciso de la edad gestacional; en segundo lugar, las medidas exactas al nacimiento (talla, peso y perímetro craneal); y, por último, un punto de corte con los datos de referencia a partir de una población representativa⁽²⁻⁴⁾.

En los países desarrollados, entre el 5-10% de los recién nacidos son pequeños para la edad gestacional. En España, representan un 3-5% del total de recién nacidos, y en Álava un 3,5%^(5,6).

Los factores causales de esta patología no están del todo establecidos, pero se sabe que están implicadas causas fetales, maternas, útero-placentarias y ambientales^(2,3,5). Varios estudios concluyen que los niños PEG presentan niveles bajos de factores de crecimiento insulínico (IGF-1 e IGF-2) en sangre⁽⁷⁾. Estos niveles descendidos de factores de crecimiento se han relacionado con defectos en el receptor de la hormona de crecimiento (GH) en los niños PEG^(8,9).

La importancia de un diagnóstico preciso radica en que estos niños presentan una mayor morbilidad neonatal, así como un riesgo aumentado de padecer ciertas patologías tanto en la infancia como en la edad adulta⁽³⁻⁵⁾. Entre ellas, destacan las alteraciones metabólicas y hormonales como la diabetes mellitus, dislipemia e hipertensión arterial^(4,10); así como alteraciones del crecimiento y del neurodesarrollo⁽²⁻⁵⁾.

Dentro de los niños PEG podemos diferenciar varios grupos: por un lado, los PEG simétricos o armónicos son aquellos en los que tanto el peso como la talla se ven afectados; por otro lado, los PEG asimétricos o disarmónicos son aquellos en los que solo la talla o el peso están alterados, pero no ambos^(2,3). Esta clasificación es importante ya que permite orientar mejor el diagnóstico etiológico y el riesgo futuro de comorbilidad vascular⁽²⁾ y, además, permite predecir la respuesta a la terapia con GH, siendo los PEG armónicos los que con mayor frecuencia presentan talla baja en la edad adulta⁽³⁾ mientras que en los disarmónicos en los que solo está alterado el peso es más frecuente la hipoglucemia perinatal⁽¹⁾.

En cuanto a su perfil hormonal, la función tiroidea es uno de los ejes menos estudiados en

INTRODUCCIÓN

Los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) son aquellos cuyo peso y/o talla al nacer está por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) para su edad gestacional y sexo, según su población de referencia⁽¹⁾. Para establecer el diagnóstico de un recién nacido PEG

estos niños. Las hormonas tiroideas son esenciales durante la etapa fetal y primeros meses de vida para un adecuado desarrollo del sistema nervioso y para el crecimiento. Además, poseen un papel importante en la maduración ósea, pulmonar y cardíaca a lo largo de la vida fetal. Por lo tanto, su hipofunción durante los primeros meses de vida puede derivar en un incremento de riesgo para desarrollar retraso mental, talla baja y alteraciones metabólicas de forma irreversible⁽¹⁰⁾. Sin embargo, desde el punto de vista clínico no existe una sintomatología específica que nos permita sospechar la existencia de una alteración tiroidea en el momento del nacimiento, lo que hace realmente importante un diagnóstico precoz a través de pruebas de cribado⁽¹¹⁾.

Diversos estudios concluyen que la función tiroidea en niños prematuros suele verse alterada debido a una menor edad gestacional, derivando en un mayor requerimiento de hormonas tiroideas que provoca que estos niños tengan concentraciones séricas de tirotropina (TSH) superiores y de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) inferiores respecto a los recién nacidos a término⁽¹²⁾. Es por ello que en los niños prematuros está indicado realizar controles analíticos de la función tiroidea durante los primeros años de vida⁽¹³⁾.

Sin embargo, existen escasos trabajos que hayan estudiado el perfil hormonal del eje tiroideo en los recién nacidos PEG. Algunos objetivan que existen diferencias respecto a los niños con peso adecuado para la edad gestacional, pero pocos se han centrado en el estudio de los niveles de TSH y T4, y los datos obtenidos son controvertidos, por lo que a día de hoy no está indicado realizar ningún tipo de seguimiento ni control analítico de la función tiroidea en estos niños⁽¹⁴⁾.

El objetivo de este estudio es comparar la función tiroidea de una muestra de niños PEG, con otras poblaciones de recién nacidos: tanto de peso adecuado (PAEG) como prematuros.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para conformar la muestra del estudio se definió el caso de niño PEG a aquel con un

peso y/o longitud corporal (LC) al nacimiento igual o menor a -2 DE, tomando como referencia las tablas de recién nacidos del "Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010"⁽¹⁵⁾.

Los criterios de inclusión en la muestra del estudio fueron: niños caucásicos nacidos a lo largo del periodo entre el 1 de junio de 2013 y 1 de junio de 2015 en el Servicio de Maternidad del HUA que cumplieran la definición del caso establecida. Los criterios de exclusión en la muestra del estudio fueron: niños no caucásicos, procedentes de embarazo múltiple, presencia de malformaciones severas, fallecidos en las primeras 24 horas de vida o que no cumplieran la definición del caso establecida.

La muestra se conformó mediante muestreo de casos consecutivos: todo niño que nació en la Maternidad del HUA durante el periodo del estudio y cumplió los criterios de inclusión fue un potencial candidato para participar en el mismo. Las diferentes variables a estudio fueron las siguientes: edad gestacional, peso y talla al nacimiento, sexo y niveles de TSH en sangre en diferentes momentos de la edad del niño PEG entre los 4 meses y 2 años de vida.

Posteriormente, se excluyeron aquellos parámetros que no estaban correctamente recogidos para cada variable o aquellos en los que había ausencia de datos, resultando finalmente el tamaño muestral (n) de 38 sujetos.

Una vez obtenida la muestra, se procedió al análisis descriptivo de las variables explicativas, empleándose para ello: la media, la desviación estándar y la mediana. A continuación, compararon los niveles de TSH según sexo (PEG masculinos y femeninos), edad gestacional (PEG a término y PEG prematuro, considerando este último aquel que naciera antes de la semana 37), simetría del PEG (considerando simétricos aquellos PEG que tuvieran tanto el peso como la talla baja y asimétricos aquellos en los que solo unos de los parámetros estuviera alterado) y según la edad del niño PEG en el momento de recogida de la muestra sanguínea (dividiéndolos en menores de 6 meses y mayores de 6 meses). Para ello, se emplearon pruebas de comparación de medias de contraste bilateral.

Además, se calculó el coeficiente de correlación según la edad gestacional, la talla y el

peso al nacimiento y la edad del niño PEG en el momento de recogida de la muestra por tratarse de variables cuantitativas; considerando que existe una correlación fuerte cuanto más se acerquen los valores a 1 o -1, y una correlación débil cuando los valores se sitúen cercanos al 0.

Asimismo, los resultados obtenidos de nuestra muestra se compararon con los datos publicados por diferentes estudios realizados en otras poblaciones. En primer lugar, se compararon los resultados de nuestra muestra con una población de niños PAEG sanos de Zaragoza, del estudio de Cortes-Blanco y cols.⁽¹⁶⁾. En concreto, se han agrupado los valores de TSH en sangre de los niños sanos zaragozanos entre 1 y 6 meses (n=18) y entre 6 meses y 4 años (n=30). Lo mismo se realizó con una población de niños prematuros de Barcelona, del estudio de Clemente M y cols.⁽¹⁷⁾. En dicho estudio se recogen los valores de TSH en sangre en una población de recién nacidos pretérmino sanos (nacidos entre las semanas 30-35 de edad gestacional) a lo largo del tiempo. La comparación entre las poblaciones se ha realizado mediante la prueba t de Student para variables cuantitativas.

RESULTADOS

Resultados del análisis descriptivo de la muestra del estudio

Los valores de TSH de los recién nacidos PEG de la muestra se distribuyen entre los valores de 1 mcU/ml y 9 mcU/ml. Sin embargo, tal y como se muestra en la tabla I, la media de la muestra es de 3,68 mcU/ml, con una desviación estándar de 1,88 mcU/ml y mediana de 3 mcU/ml.

En la figura 1 se recogen los promedios obtenidos para los niveles de TSH en sangre de los niños PEG según cada variable del estudio: sexo, edad gestacional, simetría y edad del niño PEG.

Resultados de la muestra según sexo

La media de la muestra de PEG masculinos es de 4,24 mcU/ml, con una desviación estándar de 1,79 mcU/ml y una mediana de 4 mcU/ml. En cambio, los valores de los PEG

TABLA I. VALORES DE TSH DE LOS RECIÉN NACIDOS PEG ENTRE LOS 4 MESES Y 2 AÑOS DE VIDA. SE REFLEJA EL TOTAL DE NIÑOS PEG DENTRO DE CADA RANGO DE VALORES DE TSH EN SANGRE, ASÍ COMO EL PORCENTAJE RESPECTO AL TOTAL DE LA MUESTRA QUE REPRESENTAN.

Valores de TSH (mcU/ml)	Total de niños PEG	Porcentaje de niños PEG
[1-3]	20	52,63%
[3-5]	14	36,84%
[5-7]	2	5,26%
[7-9]	2	5,26%

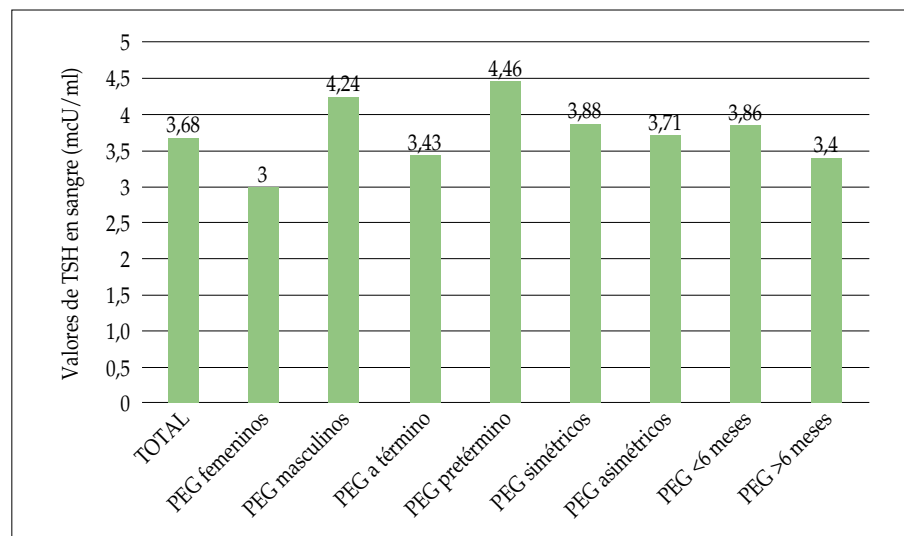


Figura 1. Promedio de valores de TSH según cada variable del estudio.

femeninos se distribuyen entre 1 y 8 mcU/ml, con una media de 3 mcU/ml, una desviación estándar de 1,8 mcU/ml y una mediana de 3 mcU/ml.

Se ha objetivado que existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH en sangre de los recién nacidos PEG en la OSI Araba entre los 3 meses-2 años según el sexo ($p < 0,05$). Por lo tanto, podemos afirmar que los PEG masculinos de nuestra muestra tienen niveles superiores de TSH en sangre que los femeninos.

Resultados de la muestra según edad gestacional

Entre los recién nacidos PEG a término, la media se sitúa en 3,43 mcU/ml con una desviación estándar de 1,78 mcU/ml y una mediana de 3 mcU/ml. En cambio, los recién nacidos PEG pretérmino tienen un promedio de TSH en sangre de 4,46 mcU/ml con una

desviación estándar de 1,86 mcU/ml y una mediana de 4,5 mcU/ml.

El coeficiente de correlación entre la edad gestacional del niño PEG y sus valores de TSH en sangre fue de -0,19, indicando la existencia de una correlación inversa entre las dos variables de asociación débil. Es decir, a menor edad gestacional al nacimiento, el niño PEG tenderá a tener niveles de TSH mayores en sangre durante sus primeros meses de vida.

Resultados de la muestra según medidas antropométricas

El promedio de los valores de TSH en recién nacidos PEG a simétricos es de 3,88 mcU/ml, con una desviación estándar de 1,62 mcU/ml y una mediana de 5 mcU/ml. En cambio, entre los recién nacidos PEG asimétricos la media es de 3,71 mcU/ml con una desviación estándar de 2,02 mcU/ml y una mediana de 3,5 mcU/ml.

El coeficiente de correlación entre los niveles de TSH en sangre del niño PEG y su talla y peso al nacimiento, fue de -0,15 y -0,12 para la talla y el peso respectivamente. Es decir, una talla y/o peso bajos al nacer parecen predisponer a niveles de TSH en sangre mayores durante los primeros meses de vida.

Resultados de la muestra según la edad del niño PEG

El porcentaje de PEG menores de 6 meses es del 58%, frente al 42% de PEG mayores de 6 meses. La TSH media de los PEG menores de 6 meses es de 3,86 mcU/ml, la DE 1,74 mcU/ml y la mediana de 4 mcU/ml. La TSH media de los PEG mayores de 6 meses es de 3,4 mcU/ml, la DE 2,16 mcU/ml y la mediana de 3 mcU/ml.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TSH en los recién nacidos PEG menores de 6 meses y los PEG mayores de 6 meses en el momento de recogida de la muestra ($p > 0,05$). Sin embargo, el coeficiente de correlación entre la edad del niño PEG y sus niveles de TSH en sangre obtenido fue de -0,16. Es decir, que los niveles de TSH en sangre de los niños PEG tienden a disminuir con la edad.

Resultados de la comparación de los valores de TSH de la muestra con otras poblaciones de edad pediátrica

En primer lugar, se han comparado los resultados de nuestra muestra con los publicados sobre niños sanos zaragozanos por el estudio de Cortes-Blanco y cols.⁽¹⁶⁾. Para ello, se han comparado por un lado los valores de TSH en sangre de los niños PEG de la muestra menores de 6 meses con los resultados de los niños sanos zaragozanos de entre 1 y 6 meses, y por otro lado se han comparado los valores de los niños PEG de la muestra mayores de 6 meses con los resultados de los niños sanos zaragozanos entre 6 meses y 4 años.

No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TSH en sangre de los recién nacidos PEG menores de 6 meses de nuestra muestra y los niños sanos zaragozanos entre 1-6 meses ($p > 0,05$).

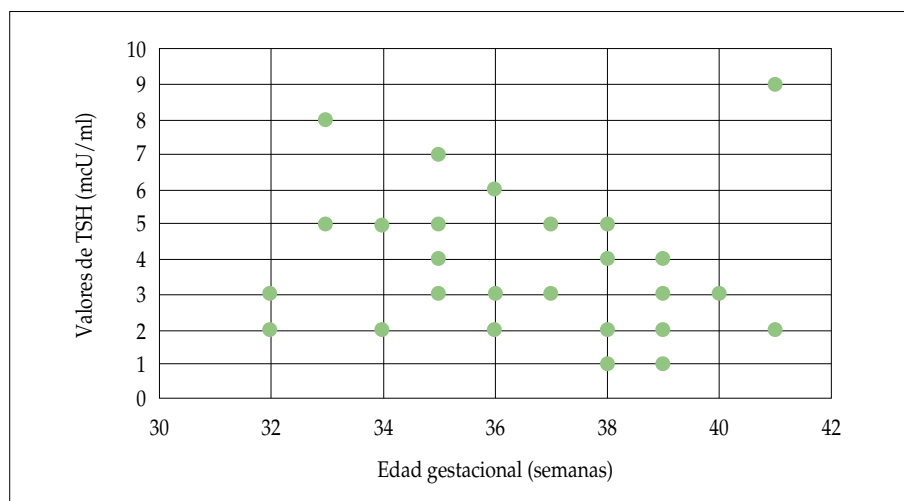


Figura 2. Distribución de los valores de TSH en sangre en los recién nacidos PEG según la edad gestacional al nacimiento.

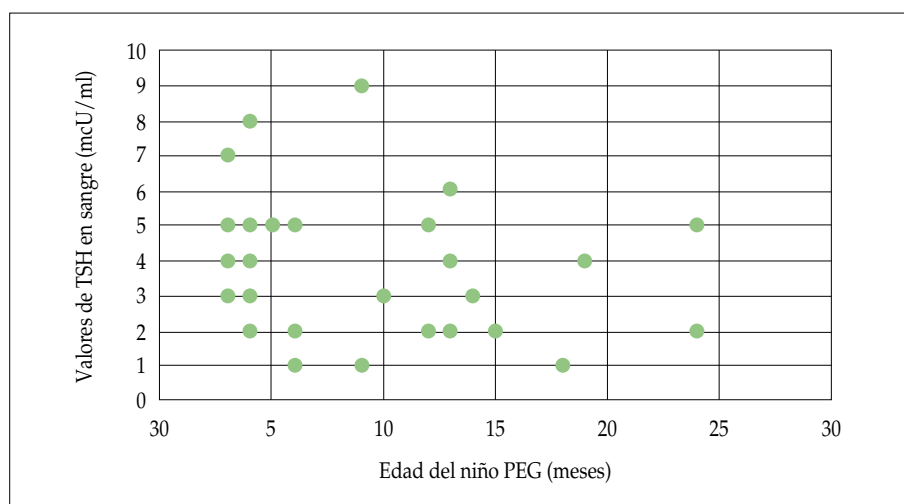


Figura 3. Distribución de los valores de TSH en los niños PEG de la muestra, según su edad en el momento de recogida de los datos.

En cambio, sí se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TSH en sangre de los niños PEG mayores de 6 meses de nuestra muestra y los niños sanos zaragozanos entre 6 meses y 4 años de edad ($p < 0,05$).

En segundo lugar, se han comparado los resultados de nuestra muestra con los publicados sobre prematuros sanos en el estudio de Clemente M y cols.⁽¹⁷⁾ realizado en Barcelona. Para ello, se han comparado los resultados de los grupos de 4 y 6 meses con el grupo de PEG menores de 6 meses de nuestra muestra. Por otro lado, se han comparado los grupos de 9 y 12 meses con los niños PEG mayores de 6 meses de nuestra muestra.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores de TSH en sangre de ninguno de los dos grupos.

DISCUSIÓN

En primer lugar, hemos encontrado diferencias significativas entre los PEG masculinos y femeninos de nuestra muestra. Parece que los PEG masculinos tienden a tener niveles de TSH en sangre mayores que los femeninos. Esto concuerda con los resultados de varios estudios que afirman que los recién nacidos de sexo masculino tienen mayor susceptibilidad

a padecer hipertirotropinemia e hipotiroxine-mia transitorias durante los primeros años de vida⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Por otro lado, en nuestro estudio hemos encontrado que la edad gestacional al nacimiento puede considerarse como un factor de riesgo para desarrollar hipertirotropinemia, aunque con una asociación débil, entre los recién nacidos PEG de la OSI Araba. Estos resultados se asemejan a la literatura científica que parece evidenciar que existen diferencias en los valores de TSH de recién nacidos a término y prematuros, presentado estos últimos mayor riesgo de hipotiroidismo^(12,13,21,22).

En cuanto a las medidas antropométricas, algunos estudios concluyen que el bajo peso es un factor de riesgo para padecer alteraciones tiroideas^(21,23), mientras que otros no encuentran relación significativa entre las medidas antropométricas al nacimiento y los niveles de TSH en la infancia⁽²⁰⁾. En nuestro estudio hemos encontrado una asociación débil respecto a la talla y peso y los valores de TSH, aunque no hay una diferencia estadísticamente significativa según la asimetría del PEG.

Es importante remarcar que los valores de TSH difieren entre los diferentes grupos, pero el 50% se encuentran dentro de los límites de la normalidad, por lo que habría que estudiar la relevancia clínica de estas diferencias.

Centrándonos en la comparación de los resultados de nuestra muestra con las de otras poblaciones de recién nacidos, hemos observado que los niños PEG de la OSI Araba tienen niveles elevados de TSH en sangre respecto a la población de niños sanos zaragozanos en los primeros años de vida. Es decir, que mientras que en los niños PAEG los niveles de TSH en sangre tienden a disminuir a partir de los 6 meses de edad, entre los niños PEG de la OSI Araba los niveles permanecen elevados durante un mayor tiempo. No existe suficiente evidencia sobre la relación entre nacer PEG y las alteraciones tiroideas, pero hay estudios que concluyen que los niños PEG con un peso menor de 2.000 g al nacer tienen mayor riesgo de desarrollar hipertirotropinemia a largo plazo^(22,24) y que dichos valores pueden aumentar el riesgo de desarrollar hipotiroidismo y

alteraciones cardiovasculares en edades más avanzadas⁽¹⁴⁾.

Asimismo, al realizar la comparación entre los PEG de nuestra muestra y la población de prematuros no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna franja de edad. A partir de ello podemos concluir que los recién nacidos PEG podrían tener el mismo riesgo de padecer alteraciones tiroideas que los prematuros. Varios estudios han demostrado que los niños PEG pretérmino tienen niveles de TSH en sangre superiores a aquellos niños pretérmino pero con un peso adecuado para su edad gestacional⁽¹⁴⁾, por lo que estos niños precisan seguimiento de la función tiroidea durante los primeros meses de vida.

La principal limitación de este estudio es la falta de una muestra de recién nacidos no PEG en la OSI Araba, recogida en el mismo periodo de tiempo y en las mismas condiciones que el grupo PEG de nuestra muestra y con la que poder compararla. Debido a ello, se ha tenido que recurrir a estudios en poblaciones de niños no PEG de otras zonas, que pueden no tener las mismas características que los de la OSI Araba. También cabe mencionar que el estudio cuenta con un tamaño muestral pequeño, por lo que la validez externa del estudio puede verse afectada.

CONCLUSIONES

Como hemos visto, los factores que parecen influir en el desarrollo de unos niveles de TSH mayores en los niños PEG son los siguientes:

- Sexo masculino.
- Una menor edad gestacional al nacer parece predisponer al desarrollo de alteraciones tiroideas.
- Una menor talla y/o peso respecto a su población de referencia parecen aumentar el riesgo de desarrollo de alteraciones tiroideas del niño PEG.

La conclusión principal del estudio es que los niños PEG tienen un mayor requerimiento de hormonas tiroideas a largo plazo, asemejándose a los niños prematuros. Es decir, los resultados de nuestro estudio nos hacen

pensar que los niños PEG tienen el mismo riesgo de desarrollar hipertiroidismo que los niños prematuros, pudiendo derivar este hecho en un aumento de alteraciones tiroideas que pueden provocar patologías crónicas e irreversibles en el futuro en estos niños PEG.

Valorando estas similitudes, proponemos lo siguiente:

- Realizar un cribado de los niveles de TSH en los recién nacidos PEG, pudiendo ser necesario un seguimiento en los PEG masculinos y en aquellos nacidos con una menor edad gestacional o aquellos con un peso y/o talla muy bajos al nacer, de características similares al que se realiza en niños prematuros.
- Valorar la necesidad del tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas en aquellos PEG que presenten mayor riesgo para desarrollar alteraciones tiroideas o que no presenten un adecuado crecimiento recuperador.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que para la realización de este estudio se recibió la beca Grant Internacional Pfizer, en el año 2012.

Una parte de estos resultados han sido publicados en AEPed Dic 2020 (en prensa).

BIBLIOGRAFÍA

1. Paísán Grisolia L, Sota Busselo I, Muga Zurriarán O, Imaz Murgiondo M. El recién nacido de bajo peso. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008; 9: 79-84.
2. Ibáñez Toda L, Grupo para el Estudio del Niño Pequeño para la Edad Gestacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pequeño para la edad gestacional: consecuencias endocrino-metabólicas. En: AEPap, ed. *Curso de Actualización Pediatría 2018*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 179-90.
3. Galán Bueno L. Niños pequeños para su edad gestacional tratados con hormona de crecimiento en Extremadura. Estudio de sus características y la eficacia y efectos adversos del tratamiento [tesis]. Programa de doctorado en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos. Universidad de Extremadura; 2018.
4. Boguszewski M, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Consenso latinoamericano: niños pequeños para la edad gestacional. *Rev Chil Pediatr*. 2012; 83(6): 620-34.
5. Maeso-Mendez S, Díez López I, Sarasua Miranda A, Del Hoyo Moracho M, Lorente Blázquez I, Picón Montejo M, et al. Factores epidemiológicos de nacer pequeño para la edad gestacional, ¿podríamos evitar alguno de ellos? *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2018; 9(2): 7-14.
6. Mandy GT. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction. UpToDate [Internet]. 2018 Feb [citado 19 Oct 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/infants-with-fetal-intrauterine-growth-restriction>
7. Allan GJ, Flint DJ, Patel K. Insulin-like growth factor axis during embryonic development. *Reprod Camb Engl*. 2001; 122(1): 31-9.
8. Amselem S, Duquesnoy P, Attree O, Novelli G, Bousnina S, Postel-Vinay MC, et al. Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene. *N Engl J Med*. 1989; 321(15): 989-95.
9. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al. Growth Hormone Insensitivity Associated with a STAT5b Mutation. *N Engl J Med*. 2003; 349(12): 1139-47.
10. Morreale de Escobar G, Obregón M, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004; 3: 25-37.
11. Ramírez B, Yaser, Marchena M, Hussimy, Características neuropsicológicas del niño preescolar con Hipotiroidismo Congénito en la Provincia de Cienfuegos. *Rev Chil Neuropsicol*. 2009; 4(1): 36-43.
12. Segovia Orti R, De Sotto Esteban D, Caimari Jaume M, Barceló Bennasar A, Sanchís Cortés P, Figuerola Mulet J. Valores de hormonas tiroideas en el prematuro y evolución con la edad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2018; 9(1): 7-13.
13. 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.
14. Franco B, Farneschi L, Nappini S, Grosso S. Thyroid function in small for gestational age newborns: a review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5(1): 2-7.
15. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Sigüero JP, López D, Sánchez E, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Estudios Españoles de Crecimiento [Internet]. 2010 [citado 10 Oct 2019]. Disponible en: https://www.seep.es/images/site/publicaciones/oficialesSEEP/Estudios_Espa%C3%B1oles_de_Crecimiento_2010.pdf

16. Cortes-Blanco A, Mayayo Dehesa E, Ferranz Longás A, Labarta Aizpún J, Martínez Lázaro R. Valores de referencia de hormonas tiroideas, tiotropina y tiroglobulina en niños sanos zaragozanos. *An Pediatr (Barc)*. 1999; 51(4): 361-68.
17. Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Almar J, Potau N, Salcedo S, Carrascosa A. Trastornos endocrinológicos del recién nacido prematuro. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60(2): 42-8.
18. Korada M, Pearce MS, Avis E, Turner S, Cheetham T. TSH levels in relation to gestation, birth weight and sex. *Horm Res*. 2009; 72(2): 120-3. (<https://doi.org/10.1159/000232165>)
19. DeMartino L, McMahon R, Caggana M, Tavakoli N. Gender disparities in screening for congenital hypothyroidism using thyroxine as a primary screen. *Eur J Endocrinol*. 2018; 179(3): 161-7.
20. Feleke Y, Enquoselassie F, Deneke F, Abdulkadir J, Hawariat GW, Tilahun M, et al. Neonatal congenital hypothyroidism screening in Addis Ababa, Ethiopia. *East Afr Med J*. 2000; 77(7): 377-81.
21. Labarta Aizpún JI, González Irazabal Y, Benedicto MI, Ferrer Lozano M, De Arriba Muñoz A, et al. Valores de Referencia y factores implicados en los niveles de TSH del recién nacido (RN): estudio retrospectivo de 45.125 casos evaluados en el cribado neonatal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3(1): 188-98. doi:10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2012.vol3.SupplCongSEEP
22. Radetti G, Renzullo L, Gottardi E, D'Addato G, Messner H. Altered thyroid and adrenal function in children born at term and preterm, small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(12): 6320-4.
23. Maceira Rozas MC, García Caeiro AL, Rey Liste MT. Análisis de los factores que pueden influir en los niveles de TSH en el periodo neonatal. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2006. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consulta técnica; CT2006/03.
24. Uchiyama A, Watanabe H, Nakanishi H, Totsu S. Small for gestational age is a risk factor for the development of delayed elevation in infants weighing less than 2000 g. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 89(4): 431-6.