



ORIGINAL

Estrategia de detección de disfunción tiroidea en la gestación: cribado universal o selectivo



M. Diéguez Felechosa^{a,*}, C. Sánchez Ragnarsson^b, M. Riestra Fernández^a,
P. Suárez Gil^c, E. Delgado Alvarez^d y E. Menéndez Torre^d

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^c Unidad de Investigación, Área Sanitaria V, Gijón, Asturias, España

^d Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

Recibido el 1 de septiembre de 2016; aceptado el 18 de abril de 2017

Disponible en Internet el 3 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Test de función tiroidea;
Embarazo;
Test de cribado sérico materno;
Edad materna

Resumen

Objetivo: Estimar la efectividad del cribado selectivo frente al universal en la detección de disfunción tiroidea (DT) en el embarazo en condiciones de práctica clínica.

Material y métodos: Estudio de diseño transversal basado en la identificación de gestantes con factores de riesgo (FR) de DT en una cohorte de 220 mujeres con cribado poblacional positivo. El estudio se desarrolló en el Área Sanitaria de Oviedo entre abril del 2010 y marzo del 2011.

Resultados: Se identificaron FR en el 83,6% de las gestantes con DT. Los FR más prevalentes fueron la edad ≥ 30 años (70,5%), la historia de abortos previos (21,8%) y la historia familiar de patología tiroidea (20,9%). Sin tener en cuenta la edad, solo el 51,8% de las gestantes presentaba FR.

Conclusiones: El cribado selectivo logra identificar una elevada proporción de gestantes con DT pero a expensas de incluir en el cribado a un gran número de mujeres, por lo que no parece una estrategia efectiva.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Thyroid function test;
Pregnancy;
Maternal serum screening test;
Maternal age

Universal vs. selective screening for thyroid dysfunction in pregnancy

Abstract

Objective: To estimate the effectiveness of selective versus universal screening for thyroid dysfunction (TD) during pregnancy.

Material and methods: Cross-sectional study applying a selective screening protocol, based on the presence of TD risk factors (RF), in a cohort of pregnant women with a positive universal

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.dieguez@sespa.princast.es (M. Diéguez Felechosa).

screening result in the Oviedo Healthcare District. Two hundred and twenty pregnant women with TD were studied between April 2010 and March 2011.

Results: Selective screening identified 83.6% of pregnant women with TD. The most prevalent RF were maternal age ≥ 30 years (70.5%), history of miscarriage (21.8%) and family history of thyroid disease (20.9%). Excluding the age factor, only 51.8% of the pregnant women included in the group had risk factors.

Conclusions: Selective screening identifies a high proportion of pregnant women with TD but at the expense of screening a large number of women, so it does not appear to be an effective strategy.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las alteraciones funcionales tiroideas son patología altamente prevalentes en mujeres en edad gestacional. Frecuentemente son desconocidas, pudiendo ponerse de manifiesto durante el embarazo en relación con la sobrecarga funcional que experimenta la glándula tiroidea durante este período¹.

La presencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo clínicos en la madre, especialmente durante la primera parte del embarazo, cuando el feto es dependiente del aporte transplacentario de hormonas tiroideas, se relaciona con la presencia de complicaciones obstétricas y aborto, además de alteraciones en el desarrollo neurológico y psicomotor del recién nacido^{2,3}. Sin embargo, en el caso de la disfunción tiroidea (DT) subclínica y la hipotiroxinemia, la evidencia disponible sobre el impacto de su identificación y tratamiento sobre el curso del embarazo y el desarrollo fetal no es concluyente.

Tras suscitar un intenso debate en los últimos años, el tipo de cribado a realizar para la identificación de la DT en el embarazo continua siendo controvertido. Las sociedades científicas internacionales^{4,5} defienden la realización de una estrategia de cribado selectivo en gestantes con factores de riesgo (FR) para presentar alteraciones funcionales tiroideas como son la edad igual o superior a 30 años, los antecedentes personales o familiares de patología tiroidea, la historia de aborto o parto pretérmino o la existencia de otras enfermedades autoinmunes, entre otros. Sin embargo, este abordaje no permite la identificación del total de gestantes con DT y su aplicación en la práctica clínica habitual es heterogénea.

En este estudio, analizamos el porcentaje de gestantes con FR de DT y, por tanto, susceptibles de ser detectadas mediante cribado selectivo, en una cohorte de gestantes con alteraciones funcionales tiroideas identificadas mediante cribado universal, con objeto de comparar ambas estrategias de cribado.

Material y métodos

Objetivo del estudio

Estimar la efectividad del cribado selectivo frente al universal en la detección de DT en el embarazo en condiciones de práctica clínica.

Diseño del estudio y participantes

Se desarrolló un estudio transversal entre abril del 2010 y marzo del 2011, en el Área Sanitaria de Oviedo, Asturias, una región suficientemente yodada del norte de España (mediana de excreción urinaria de yodo [EUY] en población escolar $130 \mu\text{g/l}$, porcentaje de niños con EUY $< 50 \mu\text{g/l}$: 5,5%)⁶. Este fue llevado a cabo por el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Central de Asturias en colaboración con los 7 centros de atención prenatal ambulatorios adheridos al hospital. La población de estudio fue el conjunto de gestantes con alteraciones de la función tiroidea identificada mediante cribado universal en el primer trimestre de embarazo (edad gestacional ≤ 13 semanas) y valoradas en consulta de Endocrinología. Como FR se consideraron los recogidos en la guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) 2011. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Central de Asturias.

El cribado universal se realizó mediante la determinación de TSH y T4L coincidiendo con la primera visita obstétrica. Las muestras se analizaron en un laboratorio central aplicando rangos de referencia poblacionales específicos, previamente determinados en un grupo de gestantes suficientemente yodadas (EUY $> 150 \mu\text{g/l}$) con anticuerpos antiperoxidasa (Ac TPO) y antitiroglobulina negativos. Los rangos de referencia obtenidos (definidos por los percentiles 2,5 y 97,5) fueron: TSH 0,20-4,50 mUI/l y T4L 0,99-1,44 ng/dl. El cribado se consideraba

positivo en caso de TSH fuera del rango de referencia (TSH < 0,20 mUI/l o TSH > 4,50 mUI/l) o T4L inferior a rango de referencia (T4L < 0,99 ng/dl). Se definieron 5 subtipos de disfunción tiroidea: hipotiroidismo clínico (TSH > 4,50 mUI/l y T4L < 0,99 ng/dl), hipotiroidismo subclínico (TSH > 4,50 mUI/l y T4L 0,99-1,44 ng/dl), hipertiroidismo clínico (TSH < 0,20 mUI/l y T4L > 1,44 ng/dl), hipertiroidismo subclínico (TSH < 0,20 mUI/l y T4L 0,99-1,44 ng/dl) e hipotiroxinemia aislada (T4L < 0,99 ng/dl y TSH 0,20-4,50 mUI/l). En caso de cribado positivo, se determinaban los títulos de Ac TPO y las gestantes se derivaban de forma preferente a la consulta de Endocrinología tras la cumplimentación de un formulario específico donde se recogían datos epidemiológicos, antropométricos, nutricionales y clínicos.

Métodos de laboratorio

Las concentraciones de TSH, T4L y Ac TPO se analizaron usando un quimioinmunoanálisis (Modular Analytics E170, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). La sensibilidad funcional del ensayo de TSH fue 0,014 mUI/l. Los coeficientes de variación (CV) intraensayo de la TSH, T4L y Ac TPO fueron 1,2, el 1,9, y 5,5%, respectivamente. Los CV interensayo para los niveles bajo y alto de TSH, T4L y Ac TPO fueron 2,3-2,7, 2,5-2,8-3,2 y 4,1-6,4%, respectivamente. El rango de referencia para los títulos de Ac TPO fue de 34 UI/l (positivo > 34 UI/l). Los niveles de referencia específicos para el primer trimestre de embarazo facilitados por el fabricante son TSH 0,33-4,59 mUI/l y T4L 0,94-1,53 ng/dl (12,05-19,6 pmol/l), calculados en una muestra de 418 gestantes alemanas.

Análisis estadístico

En el análisis estadístico se utilizó inferencia clásica (frecuentista). Se empleó el paquete estadístico Stata/IC (Data Analysis and Statistical Software) (versión 13.1). Los gráficos se realizaron con el paquete estadístico R. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p \leq 0,05$. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas estudiadas calculando medias y medianas como medidas de tendencia central y las desviaciones estándar (DS) como medida de dispersión. Para evaluar la posible influencia de la presencia de FR en los 3 subtipos de DT (hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroxinemia), se estimaron regresiones logísticas independientes entre la presencia o ausencia de FR (binaria) y cada uno de los resultados obteniendo las OR para cada una de las disfunciones. Mediante un modelo de regresión logística, se estimó la asociación de los diferentes FR con la presencia de hipotiroidismo.

Resultados

Resultados generales del cribado

A lo largo de los 12 meses de estudio, se realizó cribado universal de DT en 2.509 gestantes, edad media 32 años (DS 5, rango 16-47), presentando el 72% de las mujeres una edad igual o superior a 30 años. Entre estas, 220 gestantes con

Tabla 1 Características generales del conjunto de gestantes con disfunción tiroidea (n = 220)

	n (%)
<i>Etnia</i>	
Caucásica	208 (94,5)
Otras	12 (5,5)
Tabaquismo	19 (8,6)
<i>Historia de embarazos previos</i>	
Ninguno	107 (48,6)
Uno	73 (33,2)
Dos	24 (10,9)
Tres o más	16 (7,3)
<i>Consumo de sal yodada</i>	143 (65)
<i>Consumo de suplementos yodados</i>	213 (98)
<i>Gestación tras tratamiento de fertilidad</i>	7 (3,2)
<i>Historia de abortos</i>	48 (21,8)
<i>Historia de parto pretérmino</i>	5 (2,3)
<i>Ac TPO positivos en el cribado</i>	69 (31,4)
<i>Tipo de DT en el cribado</i>	
Hipotiroidismo	105 (47,7)
Hipertiroidismo	36 (16,4)
Hipotiroxinemia	79 (35,9)

DT: disfunción tiroidea.

cribado positivo fueron valoradas en consulta de Endocrinología, edad media 32 años (DS 5, rango 19-42), presentando el 70,5% una edad ≥ 30 años. La edad gestacional media en el momento de realización del cribado fue de 8 semanas (DS 2, rango 4-13) y en el momento de valoración en la consulta de Endocrinología de 11 semanas (DS 3, rango 6-21). Las características generales del conjunto de gestantes con DT estudiadas se resumen en la [tabla 1](#).

Por subgrupos de DT, 105 mujeres (47,7%) presentaban hipotiroidismo (40 clínico y 65 subclínico), 36 (16,4%) hipertiroidismo (18 clínico y 18 subclínico) y 79 (35,9%) hipotiroxinemia aislada. Se detectaron títulos positivos de Ac TPO en 59 gestantes con hipotiroidismo, en una con hipertiroidismo y en 9 con hipotiroxinemia, porcentaje estimado de autoinmunidad positiva en cada subgrupo: 55,6% (IC del 95%, 46,1-64,9), 5,3% (IC del 95%, 0,5-14,8) y 12,4% (IC del 95%, 6,6-20,1), respectivamente. Solo 3 de las 54 gestantes con títulos positivos de Ac TPO y sin diagnóstico de patología tiroidea pregestacional (5,6%) conocían su condición de portadoras de autoinmunidad tiroidea.

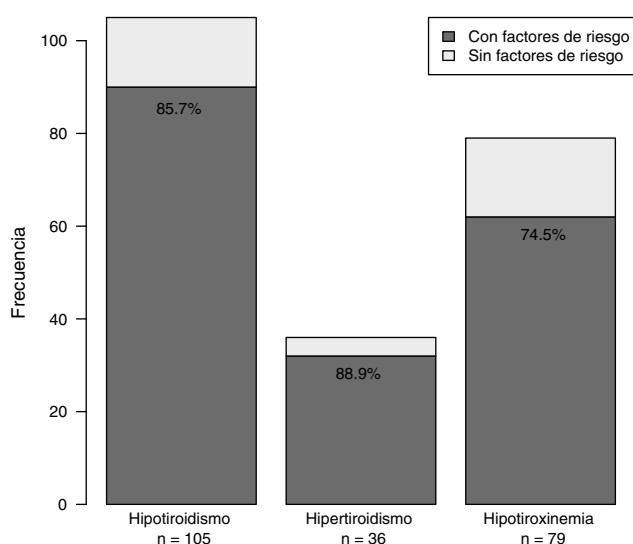
Presencia de factores de riesgo de disfunción tiroidea

Se identificaron FR de DT en 184 gestantes (83,6%) catalogadas como grupo de riesgo, considerando al resto de bajo riesgo. La distribución de los distintos FR se resume en la [tabla 2](#), siendo los más prevalentes la edad ≥ 30 años (70,5%), la historia previa de aborto o parto pretérmino (24,1%) y la presencia de historia familiar de DT (20,9%). Ninguna de las gestantes presentaba historia de tiroidectomía, radioterapia cervical o había recibido tratamiento con amiodarona o litio. El 62,7% de las mujeres presentaron un único FR, el 15,9% presentaba 2 FR y el 11,4% 3 o más FR.

Tabla 2 Distribución de los factores de riesgo en el conjunto de gestantes con disfunción tiroidea (n = 220)

	n	Porcentaje
Edad ≥ 30 años	155	70,5
Historia de aborto o parto pretérmino	53	24,1
Historia familiar de disfunción tiroidea	46	20,9
Historia de disfunción tiroidea	18	8,2
Infertilidad	18	8,2
Ac TPO positivos	3	1,4
Bocio	3	1,4
Otras enfermedades autoinmunes ^a	1	0,5
IMC ≥ 40 , kg/m ²	1	0,5

^a Enfermedad celíaca (n = 1).

**Figura 1** Presencia de factores de riesgo según el subtipo de disfunción tiroidea.

Sin tener en cuenta la edad como FR, solo el 51,8% de las gestantes con DT se hubiera clasificado como de riesgo.

Presencia de factores de riesgo según el subtipo de disfunción tiroidea

Según el subgrupo de DT, presentaron FR 90 gestantes con hipotiroidismo, 32 con hipertiroidismo y 62 con hipotiroxinemia. El porcentaje estimado de gestantes de riesgo fue similar en los 3 grupos de DT: hipotiroidismo 85,2% (IC del 95%, 78,4-91,6), hipertiroidismo 86,6% (IC del 95%, 73,9-95,4) e hipotiroxinemia 77,9% (IC del 95%, 68,6-85,8) (chi al cuadrado, $p=0,27$) (fig. 1).

Valores de tirotropina, tetrayodotironina libre y anticuerpos antiperoxidasa en el cribado según categoría de riesgo de disfunción tiroidea

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de TSH entre las gestantes de riesgo con respecto a las de bajo riesgo (media de TSH 4,88 mUI/L y 4,15 mUI/L, respectivamente; IC del 95% de la diferencia de medias -2,11 a 0,65; $p=0,29$) ni tampoco en las medias de

Tabla 3 Distribución de TSH, T4L y Ac TPO según categoría de riesgo

	TSH mUI/L, media (DS)	FT4 ng/dl, media (DS)	Positividad Ac TPO (%)
Grupo de alto riesgo (n = 184)	4,88 (5,2)	1,07 (0,25)	35,3
Grupo de bajo riesgo (n = 36)	4,14 (3,5)	1,06 (0,23)	11,1

T4L, entre ambos grupos de riesgo (media de T4L en el grupo de riesgo 1,07 ng/dl y en el grupo de bajo riesgo 1,06 ng/dl; IC del 95% de la diferencia de medias -0,10 a 0,07; $p=0,76$).

Presentaron autoinmunidad tiroidea positiva 65 gestantes en el grupo de riesgo y 4 en el de bajo riesgo. El porcentaje de gestantes con Ac TPO positivos fue superior en el grupo de riesgo (35,3% vs. 11,1%, chi al cuadrado, $p < 0,01$).

Las pruebas de función tiroidea obtenidas en ambos grupos de riesgo se resumen en la tabla 3.

Análisis de factores de riesgo sin incluir la edad materna

Sin tener en cuenta la edad materna como FR, solo 106 gestantes, el 48,2% de las gestantes con DT, se hubieran clasificado como de riesgo. Por subtipos de DT, presentan FR 61 gestantes con hipotiroidismo (58,1%), 20 gestantes con hipertiroidismo (55,6%) y 25 gestantes con hipotiroxinemia (31,6%).

La TSH en el cribado fue significativamente más elevada entre las gestantes de riesgo (5,6 vs. 3,9%, t de Student, $p=0,02$), no habiendo diferencia en las medias de T4L entre ambos grupos de riesgo (1,07 vs. 1,06, t de Student, $p=0,76$).

Odds ratio de los principales factores de riesgo de hipotiroidismo

La presencia de FR no parece asociarse a la existencia de hipotiroidismo (OR = 1,5, IC del 95%, 0,7-2,8). Analizados cada uno de los FR de forma independiente, solo la historia previa de DT asoció a una mayor presencia de hipotiroidismo en el embarazo (tabla 4).

Discusión

Nuestro estudio evidencia que el cribado selectivo logra identificar a una elevada proporción de gestantes con DT, superando el 80%, pero a expensas de incluir en el cribado a un gran número de mujeres, por lo que no parece una estrategia efectiva. Sobre esta conclusión inicial debemos hacer varias puntualizaciones:

1. La mayoría de las gestantes de riesgo, más del 60%, presentaron un único FR siendo el más prevalente la edad

Tabla 4 OR de los principales factores de riesgo de hipotiroidismo

	OR	IC 95%
Edad \geq 30 años	0,6	0,3-1,1
Historia de aborto o parto pretérmino	1,6	0,8-2,9
Historia familiar de disfunción tiroidea	1,6	0,7-3,1
Historia de disfunción tiroidea	9,9	2,1-34,8
Infertilidad	3,1	0,9-8,3

IC del 95%: Intervalo de Confianza del 95%.

\geq 30 años. El papel de la edad materna \geq 30 años como FR de DT es controvertido^{7,8}, no habiéndose demostrado dicha asociación en varios estudios a gran escala^{9,10}. Sin tener en cuenta la edad como FR, el porcentaje de mujeres de riesgo desciende marcadamente al 52%. La edad media de las gestantes de nuestra región, al igual que ocurre en otras regiones de España, es muy elevada. Por este motivo, la inclusión de la edad como FR supone incrementar notablemente el número de mujeres susceptibles de cribado, superando el 70% en nuestra población, y con ello el porcentaje de detección de DT, pero de una manera poco efectiva.

- El objetivo del cribado selectivo es la identificación de las gestantes con hipotiroidismo. Sin embargo, el porcentaje de gestantes de riesgo fue similar en los 3 subgrupos de DT (hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroxinemia), lo que apoya una baja especificidad para seleccionar a las mujeres con hipotiroidismo.
- La presencia de autoinmunidad tiroidea es uno de los principales FR para el desarrollo de hipotiroidismo, relacionándose además, de forma independiente, con el desarrollo de complicaciones obstétricas, aborto y tiroiditis posparto¹¹. En nuestro estudio, se determinaron los títulos de Ac TPO en todas las gestantes con DT, detectando un mayor porcentaje de mujeres con autoinmunidad positiva en el grupo de riesgo. Sin embargo, solo en el 6% de las mismas se identificó este FR en el momento de aplicar el cribado selectivo, lo que limita su valor como marcador de riesgo.
- Por último, destacamos que la recogida de FR se realizó por endocrinólogos especializados en esta patología dentro de un protocolo multidisciplinar de manejo de DT en el embarazo, lo que podría haber incrementado la sensibilidad del cribado selectivo.

Como principal limitación de nuestro estudio, debemos señalar que la aplicación de un protocolo de cribado selectivo se realizó únicamente en las gestantes con DT, lo que limita estimar la sensibilidad y especificidad del método de cribado selectivo con respecto al cribado universal.

Asimismo, destacamos el elevado porcentaje de gestantes que reciben suplementos yodados en nuestra población, superando el 95%, parámetro de calidad asistencial en la prevención de DT en el embarazo.

La ATA⁴ y la Endocrine Society⁵ recomiendan la realización de cribado selectivo en gestantes de riesgo como estrategia de elección para la identificación de la DT en

el embarazo. La ausencia de estudios clínicos aleatorizados que demuestren el efecto del diagnóstico y el tratamiento del hipotiroidismo subclínico en la disminución de las complicaciones materno-fetales condiciona esta postura. En España, la Sociedad de Endocrinología y Nutrición (SEEN), en colaboración con la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), defienden la realización de cribado sistemático de DT en el embarazo sobre la base de la correcta identificación y tratamiento precoz del hipotiroidismo clínico¹². Asimismo, la Endocrine Society puntualiza que en las situaciones en las que la estratificación de riesgo no sea posible, o donde las condiciones del medio sean apropiadas, la realización de cribado universal precoz, en la semana 9 o en la primera visita obstétrica, es una posibilidad razonable⁵.

Existen varios estudios que comparan el cribado selectivo frente al universal en la identificación de hipotiroidismo en la gestación, objetivando que el primero no identifica correctamente a las gestantes con hipotiroidismo en un porcentaje que oscila entre el 30%¹³ y el 87%¹⁴. Recientemente, el estudio de Qian et al.¹⁵ demuestra que el cribado selectivo no identifica al 87% de las gestantes con hipotiroidismo e hipertiroidismo y al 89% de las que presentan hipotiroxinemia. Llamativamente, en ninguno de estos estudios se incluye la edad materna como FR. La evidencia derivada de la aplicación de las 2 estrategias de cribado en condiciones de práctica clínica habitual es muy limitada. En Europa, la atención de la DT en el embarazo es muy heterogénea, según ha puesto de manifiesto en un estudio que recoge los resultados de una encuesta realizada a miembros de la European Thyroid Association (ETA)¹⁰ e incluso en grupos de alto riesgo, como las gestantes con hipotiroidismo pregestacional, subóptima¹⁶.

La DT en el embarazo cumple todos los principios para que una enfermedad sea susceptible de cribado: alta prevalencia, baja expresividad clínica, existencia de una prueba de cribado (determinación de TSH) válida, accesible y sencilla, así como disposición de un tratamiento (levotiroxina) seguro, efectivo y barato. La aplicación de cribado universal permite la detección y el tratamiento precoz de la DT, reduciendo la morbilidad materno-fetal asociada al hipotiroidismo clínico, habiendo demostrado además ser coste-efectiva^{17,18}. La aplicación de cribado selectivo supone la cumplimentación de un cuestionario y la realización de exploración física cervical a todas las gestantes, estando poco validado en los programas de atención prenatal, no existiendo actualmente evidencia que apoye su coste-efectividad.

Las limitaciones que actualmente plantea la implantación del cribado universal de DT en la gestación solo se podrán solventar en los próximos años cuando dispongamos de los resultados de los estudios clínicos en desarrollo. Estos tratarán de resolver los interrogantes sobre el papel del diagnóstico y el tratamiento precoz de las alteraciones funcionales tiroideas subclínicas (hipotiroidismo subclínico, hipotiroxinemia y presencia de Ac TPO), en la disminución de morbilidad materno-fetal y el desarrollo neurológico del recién nacido. Hasta entonces, la realización de cribado universal, mediante la aplicación de protocolos multidisciplinarios adaptados a cada entorno sanitario y utilizando valores específicos de hormonas tiroideas estratificados por trimestres, parece la estrategia más eficaz para la correcta

identificación de las alteraciones funcionales tiroideas en el embarazo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A los Servicios de Endocrinología y Nutrición y Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias, así como a las 7 matronas del Área Sanitaria de Oviedo, por su apoyo e implicación en este proyecto.

Bibliografía

1. Glinoe D. Maternal thyroid function in pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 1993;16:374–8.
2. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549–55.
3. 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;7:127–30.
4. 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;21:1081–125.
5. 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;97:2543–65.
6. Delgado E, Diaz-Cadorniga FJ, Tartón T, Bobis M.L. Valdés MM, Méndez A. Erradicación de los trastornos por deficiencia de yodo en Asturias (España): 18 años de yodoprofilaxis con sal. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:492–6.
7. Rosario PW. Should pregnant women older than 30 years without risk factors be investigated for thyroid dysfunction? *Thyroid.* 2012;22:445–6.
8. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Response to Rosario. *Thyroid.* 2012;22:446–7.
9. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1945–52.
10. 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;166:49–54.
11. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: Meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616.
12. 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 Nutr.* 2012;59:547–60.
13. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:203–7.
14. Chang DLF, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston Area Medical Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1452–6.
15. Qian W, Zhang L, Han M, Khor S, Tao J, Song M, et al. Screening for thyroid dysfunction during the second trimester of pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:1059–62.
16. Vadeloo T, Mires GJ, Donnan PT, Leese GP. Thyroid testing in pregnant women with thyroid dysfunction in Tayside, Scotland: The thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:466–71.
17. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1536–46.
18. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:e1–7.