

# **TSH EN RECIEN NACIDOS**

*TRABAJO QUE PRESENTA EL  
MEDICO CIRUJANO*

**José Guadalupe López Mora**

*PARA OBTENER EL TITULO DE:*

**Especialista en Medicina Nuclear**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# TSH EN RECIEN NACIDOS

## INTRODUCCION

La hormona estimulante de la tiroides es producida en la hipófisis, que es un organo mixto de secreción interna, situada en la silla turca del esfenoides, donde la porción glandular o adenohipófisis secreta la TSH, que probablemente sea un polipéptido (fig. 1). Su actividad es destruida por el calor y por los fermentos proteolíticos. La administración de TSH produce aumento en el peso de la tiroides, por hiperplasia del epitelio tiroideo y aumento de las células acinosas de la tiroides, con pérdida del coloide. La TSH acelera el ritmo de la síntesis y la liberación de hormonas tiroideas.

La secreción de TSH está relacionada con la secreción de la hormona tiroidea por un sistema de retroalimentación (fig. 2); se cree que la regulación tónica de la secreción basal de TSH se efectúa a través de la secreción de TRH, a través de los vasos hipofisioportales (3). La tiroxina puede tener un efecto primario sobre el hipotálamo. La secreción de TSH en las células tirotrópicas es estimulada por el TRH e inhibida por la tiroxina, que también actúa localmente sobre la hipófisis donde bloquea la respuesta a la TRH (3.11).

La región del hipotálamo anterior, situada entre el núcleo paraventricular y el labio anterior de la eminencia media, parece ser responsable de la regulación de TSH está integrada con los mecanismos reguladores de la temperatura corporal.

La endocrinopatía en el neonato es poco frecuente (aproximadamente 1 entre 5000 nacimientos), tanto para el endocrinólogo como para el pediatra, y se investiga con poca profundidad la interacción entre la madre y el feto.

La observación en animales de que la TSH no atraviesa la placenta apoya el concepto de que el feto depende de su propia producción de tiroxina y se dice que el feto aporta hormona tiroidea en mayor grado que la madre, a través de la placenta (5,9); además, la tiroides adquiere la facultad de producir sus hormonas a temprana edad: captación de yodo, yodación de la tirosina, yodación de la tirosina, monoyodotironina y diyodotironina y conjugación de estas últimas para producir *t3* y *t4* (9,11); por lo que es alto el nivel de TSH durante el primero y segundo trimestre del embarazo, retornando a lo normal al término del embarazo (23). (fig. 3).

Muy rara vez se observa hipotiroidismo debido a la hipofunción hipotálamica o hipofisiara en la infancia temprana; también es poco frecuente el hipotiroidismo primario congénito. Se identifica al hipotiroidismo por facies de cretino, hipotonía, hipotermia, peso subnormal, aletargamiento, dificultad para mamar, somnolencia, piel seca y manchada, hiperbilirrubinemia prolongada no conjugada, etc.

Se ha estudiado la glándula tiroidea en recién nacidos con el propósito de llegar a un diagnóstico temprano de hipotiroidismo (7, 8, 11, 15, 17, 23), siendo el RIA el método más eficaz para ello, buscando demostrar un aumento de la TSH al momento del parto. Pocas veces se ha hecho un seguimiento para confirmar el diagnóstico por clínica o laboratorio. Por otra parte se ha encontrado concentraciones altas de TSH en niños con stress al nacer y que esas concentraciones posteriormente se normalizan.

El propósito de este trabajo es verificar que las concentraciones de TSH, determinada por el método de RIA , en niños recién nacidos que presentaron stress al momento de nacer están elevadas.

Se refiere en otros estudios que los valores de TSH en niños varían considerablemente (16).

Entre los factores de riesgo en el recién nacido y la madre, se han considerado la Cesárea, (para la cual por ser vía abdominal, la morbilidad y la mortalidad perinatal es bastante alta y además porque se usa anestesia por largo tiempo) y la aplicación de forceps (27), por lo que esperamos encontrar niveles altos de TSH en esas condiciones.

Ciertas evidencias indican que hay una liberación alta en el recién nacido, debido al frío que va encontrar extrauterinamente (32). El aumento progresivo de los requerimientos de oxígeno durante las primeras horas y días de vida, condicionan los niveles de hormona tiroidea aumentados, lo cual es importante y puede significar un segundo rol de defensa en la exposición al frío.

## EJE HIPOTALAMICO-HIPOFISIARIO-TIROIDEO

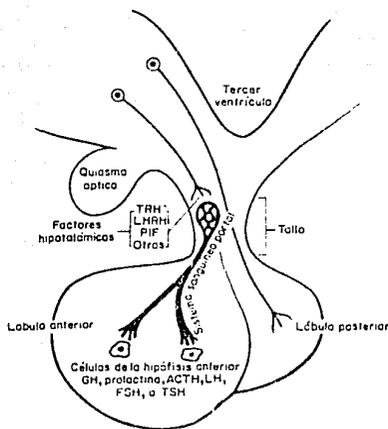
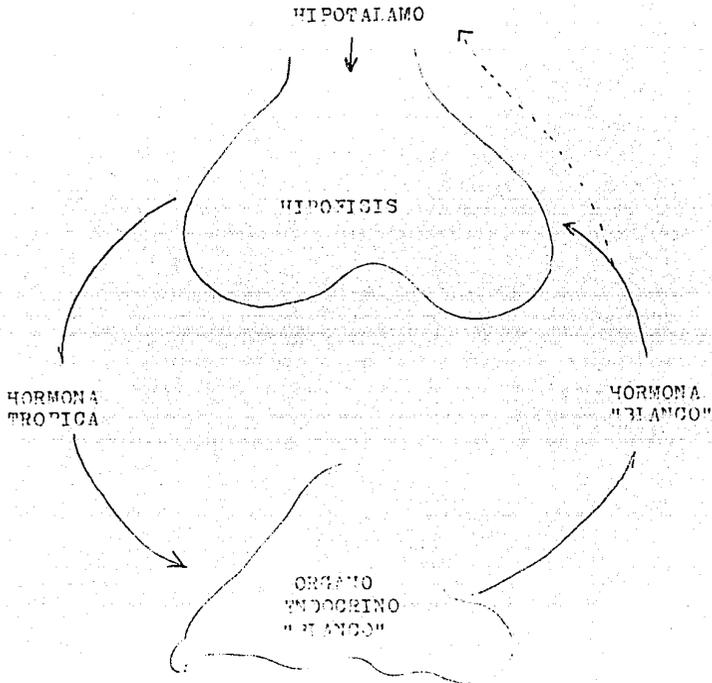


fig.1

### REGULACIÓN DE LA SECRESIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS

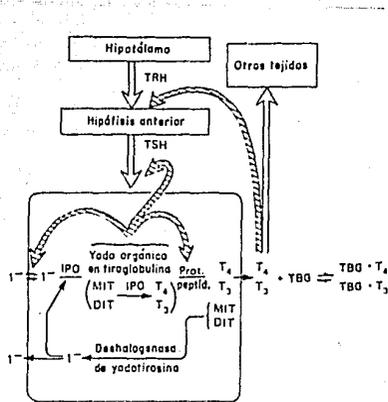
La secreción de tiroxina y de triyodotironina es controlada por el hipotálamo y la hipófisis. El hipotálamo secreta un tripéptido conocido como hormona liberadora de la tirotropina (TRH), (fig. 1) la cual estimula la secreción de tirotropina TSH por la porción anterior de la hipófisis. La TSH prácticamente controla todas las etapas en la síntesis de la hormona tiroidea, incluyendo la captación de yodo, su unión orgánica, acoplamiento de las tirosinas, y liberación de las yodotironinas (T3 y T4). A su vez, la secreción de TSH está regulada por las T3 y T4 circulantes. Una hipófisis normal (fig. 2), aumentará la secreción de TSH en respuesta al descenso de las cifras de T4 y T3 circulantes libres. Por otra parte, las cifras altas de hormona tiroidea libre en la sangre suprimirán la secreción de TSH. Aunque la T4 al igual que la T3 pueden suprimir la secreción de TSH, algunos datos experimentales sugieren que la T3 es la

hormona funcionalmente activa y que inhibe la secreción de TSH a nivel hipofisiario. En la actualidad se desconoce que controla la secreción de TRH en el hipotálamo.



(fig. 2)

*Control de retroalimentación, por la pituitaria, de un órgano endocrino como la suprarrenal, tiróides o gonadas.*



(fig.3)

Esquema que muestra las vías en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas, así como la regulación de los mecanismos supra e intratiroideos de la función de la glándula. Las flechas pequeñas y sólidas indican las vías metabólicas del yodo; las flechas abiertas señalan estimulación; las flechas sombreadas muestran las influencias inhibitorias. TRH, hormona liberadora de tirotrópica; TSH, hormona estimulante de la tiroidea; IPO=, yoduro peroxidasa; prot=proteasa tiroidea; peptid=peptidasa tiroidea; MIT=monoyodotirosina; DIT= diyodotirosina; T4=tiroxina; T3=3.5.3-triyodotironina.

#### MATERIAL Y METODOS

A recién nacidos a los que les fueron tomadas las muestras en la Unidad de Toco cirujía del Hospital 20 de Noviembre, se les cuantificó TSH. Sus madres fueron escogidas al azar y sin antecedentes patológicos de tiroides.

Se estudiaron un total de 49 recién nacidos de los cuales fueron 27 niños y 22 niñas; de estos fueron atendidos por parto normal 23, (12 niños y 11 niñas), el resto fueron productos de partos distócicos: atendidos con forceps 8 (5 niños y 3 niñas), con cesárea 9 (6 niños y 3 niñas), de parto normal, pero con patología materna, fueron 8 (4 niños y 4 niñas).

De los grupos de cesárea y de parto con forceps se formaron 4 subgrupos

- Sufrimiento fetal
- Eclampsia
- Desproporción cefalopélvica
- Circular de cordón

Se guardaron los sueros de los recién nacidos en el congelador a  $-20^{\circ}\text{C}$  y oportunamente se les cuantificó la TSH por radioinmunoanálisis.

Se utilizaron los equipos de reactivos de la casa comercial CEA-IRE Sorin, de Francia, que incluye lo siguiente:

TSH Humana marcada con  $I^{125}$ , por el método de la Cloramina T. Estandar de TSH humana, surtido en forma liofilizada. Antisero anti-TSH producido por conejos, cuya dilución final de 1/200000.

Inmunoabsorbentes, que en un segundo anticuerpo de gamma globulina anti-conejo, fijado sobre la celulosa activada.

Solución reguladora de Veronal 0.02 M pH 8.4

Instructivo para la preparación de reactivos, de la curva estandar y del ensayo.

La concentración 0.1 ml de cada una de las muestras desconocidas, se multiplicó por un factor de 10 para obtener la concentración en ng/ml.

## METODO

Los principales procedimientos del RIA son: incubación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, de 18 a 24 horas.

Incubación con el segundo anticuerpo por tres horas, a temperatura ambiente y con agitación

Centrifugación a temperatura ambiente por 5 minutos y separación cuidadosa del sobrenadante del pequeño precipitado, utilizando una pipeta Pasteur, vació o mediante un sifón de agua.

Lavado del precipitado con solución reguladora de veronal (2 veces). Medida de la radioactividad de cada uno de los tubos, (problemas y estándares).

Para los cálculos, se obtuvo promedio de cuentas por minuto de cada grupo de tubos y se calculó la capacidad de unión antígeno anticuerpo del sistema analítico como un porcentaje de la relación entre el promedio de cuentas para el punto cero y la actividad total. Como puede verse en la fig. 4, la curva estándar se construyó graficando el valor obtenido para cada uno de los estándares de TSH expresado como por ciento de unión, contra las cantidades de cada standard de TSH, expresado como nanogramos adicionados sobre papel lineal. Se leyeron, por interpolación sobre la curva, las cantidades de hormonas correspondientes a los porcentajes de unión antígeno anticuerpo de los problemas.

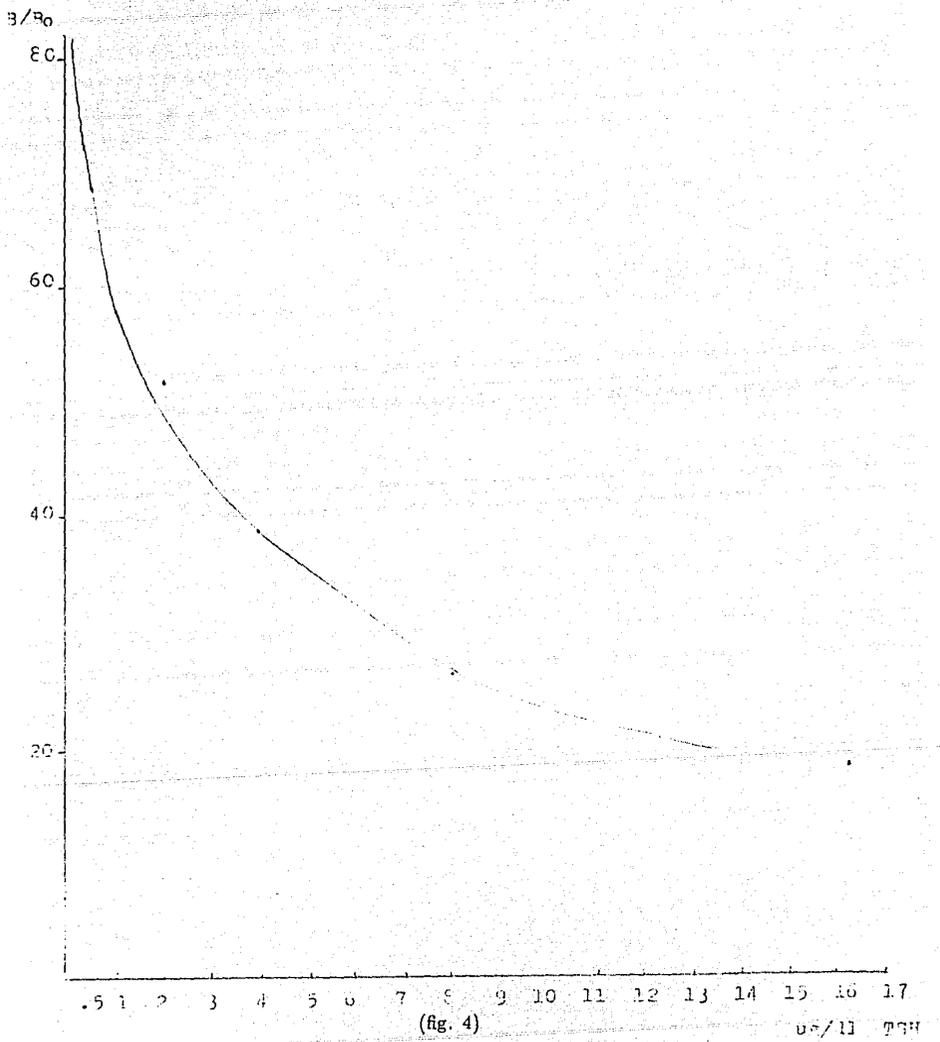
## RESULTADOS

Las concentraciones de TSH en sangre de cordón umbilical de 49 niños, de parto eutócico, distócico y cesáreas, estuvieron en un rango de 6 a 16.0  $\mu U/ml$ .

Las concentraciones de TSH en sangre de cordón umbilical de 24 niños, producto de parto normal y cuyas madres no presentaron patología estuvieron en el rango de 6 a 10  $\mu U/ml$ , con un promedio de 8.65 y una desviación estándar (D.E.) 2.85 y (error estándar) (E.E.) de 32.95 %.

Se estudiaron 8 niños producto de parto con forceps, con un promedio de 13.5  $\mu U/ml$  y una desviación estándar de 2.46. La diferencia entre este promedio y el del grupo control fue estadísticamente significativa ( $P < 0.005$ ). Los productos atendidos con cesárea fueron 9 niños con un promedio de 16.2 y una desviación estándar de 1.23. La diferencia con respecto al grupo de normales también que estadísticamente significativa  $P < 0.005$ .

Con parto normal pero con patología materna se estudiaron 8 niños. Las patologías fueron placenta previa, shock hemorrágico, prolapso de cordón, glomerulonefritis de la madre. Tuvieron un promedio de 12.83  $\mu U/ml$  con una desviación estándar de 3.42. El promedio fue menor al del grupo control, ( $P < 0.005$ ).



(fig. 4)

08/11 75H

De los grupos de cesárea y forceps se formaron 4 subgrupos correspondientes a patologías que determinaron que el parto continuará con forceps o cesárea.

La diferencia entre el promedio de cada uno de estos subgrupos y el promedio del grupo control fue estadísticamente significativa:

Sufrimiento fetal	5	con promedio del	12.0 $\mu U/ml$	D.E.	3.25	$P < 0.05$
Eclampsia	3	con promedio del	12.4 $\mu U/ml$	D.E.	3.99	$P < 0.05$
D.C.P	4	con promedio del	12.45 $\mu U/ml$	D.E.	1.79	$P < 0.01$
Circular de cordón	5	con promedio del	15.96 $\mu U/ml$	D.E.	12.7	$P < 0.01$

## DISCUSION

La mayor parte de las gestaciones terminan en el nacimiento de un niño maduro y vigoroso que presenta pocas pruebas de efectos perjudiciales a causa de stress del trabajo de parto y expulsión; expulsión; sin embargo de 5 al 10 por ciento de los nacimientos se acompañan de signos que hacen pensar en el trastrono fetal durante el parto y, en un porcentaje mayor, de depresión del recién nacido, lo cual indica que esta fase de la vida intrauterina no carece de peligro. La anoxia fetal y neonatal explican la mayor parte de las muertes perinatales (27). Incluso el niño vigoroso que nace sin dificultad al terminar la gestación y sin incedentes presenta signos bioquímicos de asfixia benigna al nacer que difiere sólo en grado de la que se observa en el niño que tiene depresión. El estudio de otras funciones homeostáticas en el recién nacido, sobre todo las que se refieren a los fenómenos fisiológicos que rodean a la adaptación a la vida extrauterina, pudiera resultar útil para estudiar la influencia del trabajo de parto y del parto mismo. Nacer impone la necesidad de que se pongan en actividad algunas

funciones homeostáticas que permanecían inactivas durante la vida intrauterina. En la vida intrauterina la primera respiración y la respiración rítmica espontánea ulterior son, en esencia, continuación del recambio gaseoso que había ocurrido antes a través de la placenta. Así pues, los factores que dificultan el comienzo de la respiración en el neonato pueden causar asfixia.

La asfixia neonatal a menudo es continuación de la asfixia intrapartum, y el niño gravemente deprimido presenta acidosis respiratoria y metabólica más intensa que el niño enérgico que respira en término de minutos al nacer.

Los analgésicos y anestésicos administrados a la madre durante el parto pueden atravesar la placenta y deprimir el centro respiratorio del recién nacido.

En la mayor parte de los casos se desconoce la causa del trastorno fetal, y sólo puede aliviarse por la extracción rápida del niño.

En el feto la actividad de la hormona estimulante de la tiroides ha sido reportada en ambos: homogenizados de suero y de la glándula pituitaria, al tercer mes de gestación (31, 32).

La Hormona estimulante de la tiroides no parece ser necesaria para la organogénesis de la glándula tiroides ni para la iniciación de la vida fetal.

La deficiencia o exceso de hormona tiroidea u hormona estimulante de la tiroides en la circulación materna tiene poco o ningún efecto sobre el eje Hipófisis-Tiroides del feto.

Las concentraciones de hormona estimulante de la tiroides en sangre en el feto humano a término y en el neonato al nacer es alta y aumenta después de los primeros minutos de vida extrauterina, Fisher (34) obtuvo muestras de sangre del cuero cabelludo de fetos humanos durante las siguientes tres horas inmediatas al parto, mostrando mayores concentraciones de hormona estimulante de la tiroides con respecto a las muestras de sangre materna y del cordón umbilical al nacer, y concentraciones significativamente altas de tiroxina libre. Este gradiente también se presentó en nuestras pareadas en casos de cesárea. Además, en muestras pareadas de sangre materna y del cordón umbilical al nacer, se encontró una concentración significativamente mayor en el cordón. Por lo que concluye que los fetos humanos a término y los inmediatamente nacidos tienen una relativa hipertirotrópinemia no atribuible a la exposición extrauterina o a la cesárea. Además, a los pocos minutos después del nacimiento, una gran cantidad de hormona estimulante de la tiroides es liberada por la hipófisis fetal. La hormona estimulante de la tiroides sérica promedio aumenta de 9.5  $\mu U/ml$  iniciales en el cordón umbilical a 60  $\mu U/ml$  y 86  $\mu U/ml$  a los 10 y 30 minutos posteriores al nacimiento. Las concentraciones de la hormona estimulante de la tiroides caen rápidamente entre los 30 minutos y 3 ó 4 horas y, más gradualmente, después de eso, hasta 13  $\mu U/ml$  a las 48 horas de vida extrauterina. Esta rápida elevación y

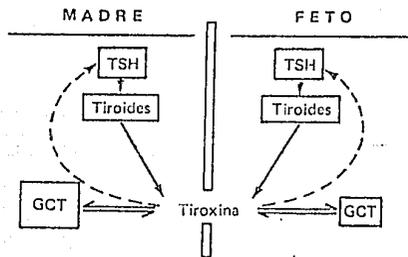
caída de las concentraciones de la hormona estimulante de la tiroides sérica puede representar una liberación de depósito de la hormona hipofisiaria. Las concentraciones de TSH sérica materna son bajas y estables durante el trabajo de parto y en el período postparto (22). Se desconoce la explicación para la temprana descarga masiva de TSH hipofisiaria en el neonato (23). La elevación temprana no es prevenible abrigando al niño recién nacido durante las tres primeras horas de vida. No obstante si el niño recién nacido está expuesto a la temperatura del cuarto entre la tercera y la cuarta hora después de nacer, la TSH aumenta significativamente. Esta segunda elevación de las concentraciones de TSH es prevenible si el niño se conserva caliente y, es por lo tanto, atribuida al enfriamiento del niño. Esos niveles altos de TSH sanguíneo en el feto a término y en el neonato podrían explicar las observaciones previas que indican un aumento de la función tiroidea en el recién nacido, tales como el aumento de la concentración del PBI, saturación aumentada de la proteína de unión de tiroxina en sangre y la tasa alta de depuración de radipyodo libre, a las 48 horas de vida. Esto también podría explicar porque los infantes no incubados se encuentran valores altos de PBI y depuraciones mayores a las 48 horas de vida que en los niños incubados. La significancia fisiológica del aumento de niveles de TSH y de hormona tiroidea en vida fetal al nacer y en vida extrauterina temprana no es todavía clara. El incremento de la función del eje hipófisis-tiroides no se requiere para la gran velocidad de crecimiento del feto y del recién nacido ya que, según se observa, la ausencia de esta función no daña el

crecimiento fetal. Es posible que los mecanismos homeostáticos hipotalámico-tiroideos no estén bien ajustados durante el período perinatal y que la producción aumentada de hormona tiroidea no sea paralela a las necesidades fisiológicas. Sin embargo, ni el feto ni el recién nacido presentan evidencias clínicas del exceso de hormona tiroidea. Otra posibilidad es que los tejidos periféricos en el feto y en el recién nacido no respondan a la hormona tiroidea de la misma manera como los organismos maduros y puedan necesitarse concentraciones altas de hormona circulante. La investigación de los efectos de la hormona tiroidea sobre los sistemas enzimáticos en los tejidos de los fetos y en el recién nacido podría ayudar a aclarar este punto.

En el primer día de vida neonatal (36) hay un repentino y rápido oleaje de actividad y secreción tiroidea asociado con una rápida elevación en niveles de la TSH inmunoreactiva.

Un crecimiento relativo de la permeabilidad placentaria a hormona tiroidea cerca del embarazo a término puede estar iniciando mecanismos para la alza de actividad del eje hipófisis fetal antes del nacimiento.

La placenta no elabora hormona tiroidea y sólo participa este sistema endocrino para regular el paso de sustancias entre madre y feto (9). Se desarrollan relaciones relativamente independientes entre hipófisis y tiroides para la madres. (fig. 5).



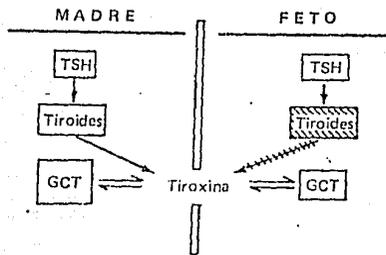
BARRERA PLACENTARIA

*Relaciones materno fetales normales de la hormona tiroidea.*

(fig. 5.)

La tiroides fetal adquiere la facultad de producir completa la hormona tiroidea en etapa temprana de la gestación. La insuficiencia intrauterina de la función tiroidea fetal puede depender de falta completa o parcial de la glándula o de trastornos de la capacidad de producir hormona tiroidea secundaria a deficiencia de una enzima.

El primer caso es más frecuente y resulta de embriogénesis anormal de causa desconocida. (fig. 6).



#### BARRERA PLACENTARIA

#### *Relaciones hormonales en la atireosis*

(fig. 6)

Cuando falta la función tiroidea fetal, hay algo de efecto protector que depende de la tiroides materna, pues la hormona tiroidea atravieza la placenta. Probablemente ello explique por que no hay signos de hipotiroidismo congénito en el niño y que solo aparece transcurridas varias semanas. Se observa una situación semejante cuando la función tiroidea fetal anómala resulta de deficiencia en alguna de las varias enzimas de las cuales depende la síntesis de hormonas tiroideas. (fig. 7).



Es satisfactorio encontrar reportes de elevaciones de TSH sin demostración al examen subsecuente, de hipotiroidismo (9). Esto permite una disminución en el énfasis de lo pregonado hace tiempo de que la TSH puede servir como instrumento de cribaje para neonatos saludables, porque los neonatos prematuramente estresados pueden bien tener niveles TSH elevados y no ser hipotiroideos.

La causa de la elevación transitoria de los niveles de TSH neonatal de los niños atendidos por cesárea es desconocida. Es un índice medio de un hipotiroidismo transitorio. Pero, más probablemente, tiene como responsable el factor stress y la asociación de factores con la cesárea misma.

En períodos largos de enfermedad (17) en infantes también se observa una elevación de TSH durante una recuperación clínica, como fue el caso de un niño hospitalizado después de 41 días de nacido. La interpretación es que durante la fase de recuperación se necesita un aumento de hormona tiroidea, pero esta elevación no es tan marcada como al momento del parto. Por lo tanto, la baja de T4 y la alta de TSH no representan hipotiroidismo, ya que los infantes no son seguidos posteriormente y no sabemos si la TSH se encuentra frecuentemente elevada, lo cual puede ser a un proceso adaptivo de más tiempo a la depresión tiroidea así como a la estimulación de TSH.

Además hay que tomar en cuenta que en otros estudios se encontró que la TSH tiene un ritmicidad (29). Una diurna con picos desde las 20.00 horas a 2 horas y un nadir desde las 7.00 a las 14.00 horas, superpuestas sobre el múltiple ritmo diurno, viéndose fluctuaciones.

Como se ha visto la TSH puede estar significativamente aumentada por uno o más mecanismos fisiológicos que pueden ser postulados para el embarazo a término normal.

- a. La secreción de hormonas tiroides fetal y materna es regulada independientemente.
- b. Las hormonas fetal y materna son independientes pero un mecanismo placentario puede crear un pequeño gradiente transplacentario.
- c. El aumento de la TSH y T4 en suero de cordón umbilical a término esta reflejando una relación progestacional materno fetal.

En glándulas hipófisis obtenidas de productos extraídos posteriormente a hysterectomías, abortos terapéuticos, aborto espontáneo o necropsias, se encontró a los 78 días la TSH aumentada, y hubo un aumento proporcional según el tiempo de embarazo. (39, 37). También en ratas estudiadas se encontró aumentada la TSH, rápidamente entre el primer día y el 25 día del nacimiento; pero no se observó una diferencia estadísticamente significativa (26).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## CONCLUSIONES

Los valores normales de TSH en sangre de cordón umbilical en recién nacidos están en el rango de  $8.65 \pm 5.9$ .

Las diferencias entre los promedios de las concentraciones de TSH de los grupos con patología fetal o materna, con respecto al grupo control, fueron estadísticamente significativas.

La elevación de TSH en niños al momento de nacer, ya sea por cesárea o aplicación de forceps, se debe al stress. Para llegar a un diagnóstico de hipotiroidismo se debe llevar un seguimiento, no solo de días sino en ocasiones de años.

En el presente estudio las lecturas elevadas de TSH no construyeron un indicador efectivo para diagnóstico de hipotiroidismo, ya que no hubo seguimiento posterior de los niños, pero ya se ha demostrado al 50. día la normalización de los valores de TSH.

Este estudio con propósito de cribaje no es costeable en tiempo y dinero, sería, tal vez, más conveniente realizar estudios o programas de factores de riesgo y los candidatos iniciar los estudios de TSH y seguimiento en las tres primeras consultas mensuales posteriores al nacimiento.

## RESUMEN

Se determinó por RIA la concentración de TSH en suero de 50 niños recién seleccionados encontrándose que los niveles de TSH se encuentran elevados en algunos recién nacidos con sufrimiento fetal (15) o que las madres y los niños que nacieron por cesárea o por aplicación de forceps o presentaron circular de cordón o estado de stress.

Los valores normales fueron de  $8.6 \pm 4$  y los niños con stress fue de  $14.4 \pm 4$ . La elevación de TSH no solo se encuentra en el hipotiroideo congenito, sino también, y casi siempre, en el niño que al nacer se encuentra con agresiones tan simples como puede ser el frío al momento de la expulsión, así como el agresión de la aplicación de forceps y la cesárea que, por el simple hecho de ser abdominal es, de alto riesgo, tanto para la madre como para el producto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Robert William. Adenohipofisis. Tratado de endocrinología 53-55. 1975.
2. Robert William. Tiroides. Tratado de endocrinología 126-136. 1975.
3. Robert William. Neuroendocrinología . Tratado de endocrinología 996-1002. 1975.
4. Gardner M. Riley; La Glándula hipofisis, Endocrinología Ginecológica 3-19, 1960.
5. Nan Sen Liu: Algunos aspectos de la endocrinología del feto y el neonato. El recién nacido II. Clínicas Pediátricas de norteamericana, 1047-1076, Nov. 1966.
6. Margaret H. Mac Gillivray: Difusión tiroidea en el período neonatal. Clínicas de Perinatología. 15-22, Marzo 1975.
7. G.H Harris; Dt. Donovan: Anterior Pituitary Function in foetal life. The Pituitary Gland. Vol. 2 229-323. 1966
8. José Botello Blusía: patología endocrina de la gestación. Endocrinología de la Mujer 907-930. 1976.
9. William W. Cleveland: Relaciones hormonales maternofetales.- Adelantos Clínicos Pediátricos. Clínicas pediátricas de Norteamérica. 273-290, Mayo 1970.
10. George D. Malkasian. William E. Mayberry. M:D:: Serum total and free

thyroeyne and thyrotropin in normal and pregnant Woman, neonates, and women reiciving progestagens.

11. Thomas H. Shepard: Onset of Function in the Human fetal Thyroid: Biochemical and Radioutographic Studies from Organ Fultare. Vol 27 945-958, July 1967.
12. Basil Rapaport and Deslie J. De Groat: Current Concepts of thyroid physiology. Seminars in Nuclear Medicine. Vol I No. 3 265-86 Julio 71.
13. Francois Delange, Monique Damus, Mariane Winkler, José Dodion and Andre-Marie Ermans: Serum thyrotrophyn determination on day 5 on life as screening procedure for congenital hypotyroidim. Archives of Disease in Thildhood. 52, 89-96, 1977.
14. G. Delitala; Meloni; A. Masala and R. Corti: Thyrotropin, prolactin and rowth hormone response to synthetic thyrotropin-releasing normone in Newborn infante. Biol. Neonate 33:236-239, 1978.
15. Steffan Engberg M. D.: Elevation of TSH during the early neonatal period. The Journal of Pediatric. 1030 Jun. 1978.
16. P.G.H Byefild, Dafne Bird, R. Yepez Mariana Land and R.L. Hinsworth Reversetriiodothyronine, thyroid hormene, and thyriothopin concntrations in placental cord blood. Archives of Dissase . 1 childhood 53:620, 1973.
17. T. Sommer M.D. "Transcent Hypothyroidism" in premature infantes. The Journal of Pediatrics 500-502, March 1079.

18. Jeffrey C. Travin, Petr B. Dewhurt Allen W. Root: How Rapid is "Rapid"?  
Part II. "rapid" Simultaneous Radioimmunoassay of thyroxine and thyrotropin.  
Clinical Chemistry. Vol 24 No. 3, 522-523, 1978.
19. B. Brock Jacobsen, H. J. Anderson, B. Pitersen, H. Dige, Petersen and L.  
Hummer Serum Levels of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine in full  
term, Small-for-gestation age and preterm newborn babies. Acta Pediatric  
Scand 66:681-87, 1977.
20. Herbert A. Elenkow. N. D. en Foco: Su paciente tiroideo. Ames Company-Div.  
Miles laboratories Inc.
21. Frank S. French, M. D. and Judson J Van Wyk M.D. Fetal Hypothyroidism  
Pediatrics Vol. 64 No. 4 589-600.
22. D. A. Fisher M.D., W.D. Odell M.D. Thyroid Function in the term fetus.  
Pediatrics, Vol 44, 4: 526-535, Oct. 1969 .
23. D. A. Fisher, M. D., Calvin. Hobel M. D., Romulo Garza B.S. Thyroid Function  
in the Preterm fetus. Pediatrics Vol. 46 No. 2:208-216 Aug 1970.
24. Otakar Kaldovsky, Ladis Lav Krulich, Alfred Tenore, Jocelyn Junawan,  
Carolyn Horowitz and Herbert Lau Effect of Triiodothyronine injection of  
levels of triiodothyronine and thyroid-Stimulation hormona sera and milk of  
Lactating Rats and in sera of their Sucklings Precocious Development of Jejunal  
. Disaccharidasis in the sucklings. Biol Neonate 37:103-108, 1980.
25. Peter Heidemann and Peter Stube. Serum 3.5.c triiodothyronine, and

- thyrothropin in Hypothyroid infant with congenital goiter and the response to iodine. *Journal of clinical Endocrinology and metabolism* Vol. 47. no. 1:189-192. 1978.
26. Charles Oliver, Pierre Giraund, Pierre Gillioz, Bernard Conte-Devolx and Ricardo Usategui. Brain TRH Levels During Development of the rat, in Neonatal Hypothyroidism and after Caloric Deprivation, *Biol Neonate* 37:1-7 (1980).
27. Towell M. E. Influencia del parto en el feto y en el recién nacido. *Clínica Pediátrica* 3:575-98 Agosto 1986.
28. David Gitlin and Anita Biasucci. ontogenesis of Immunoreactive Growth Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, Thyroid-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Chorionic Prolactin and Chorionic Gonadotropin in the Human Conceptus. *J. Clin. Endocrin.*, 29:926-33 (1969).
29. C. Lucke, R. Hermann; K. von Ayerback and A. Von zur Muhlen. Studies on circadian variations of plasma TSH, Thyroxine and Triiodothyronine in man. *Acta Endocrinológica* 86:81-88 (1977).
30. Arnold H. Greenberg; Paul Czernichow; Richard C. Reba; John Tyson and Robert M. Blizzard. Observations on the Maturation of Thyroid Function in Early Fetal Life. *The Journal of Clinical Investigation*. Vol 49 1790-1803 (1970).
31. Uwe Stowe. *Endocrine System. Physiology of the Perinatal Period*. Vol. 2

- 944-958 (1970),
32. Allen Eremberg M.D.: Dale L. Philips, D., Robert Lam, and Debert A. Fisher, M.D. Total and Free Thyroid Hormone Concentraciones in the Neonatal Period. Pediatrics, Vol. 53. No. 2: 211-16 (febrero 1974).
  33. Noel. Robin; Samuel Refetoff; Victor Fang and Hebert A. Slenkow. Parameters of thyroid Function in Material and Cordon serum at term prograncy J. Clin. Endocrinology Vol. 29: 1276-1280. (1969).
  34. Minner R.D.G Metabolism Neonatl y Endocrinologia, estudiado a través de la Ezaquineotransfusioón. Archives of Disease in childhood pag. 225-239.
  35. D.A. Fisher and W. D. Odell. Acute Redcase of thyrotropin in the Newborn. The Journal of Clinical Investiation. Vol. 48: 1670-1677 (1969).
  36. Noel 1 Robin, M.D. Samuel Refetoff, M. D. Ray E. Gleason Ph, D. Herbert A. Selenkow M. D. Thyroid Hormone relationships between maternal and fetal circulations in human pregnancy at term: A. Study in Patients with normal and anormal thyroid function: American J. Obstetric Gynec. Vol 8 No. 8: 1269-1276. (Dic 70).
  37. Rosen F. and Ezrin C. Embryology of the thirothoph. J. Clin Endocrynology and Metabolic. 26:1343-1345. (1966).