

55 11237



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

VALORES DE REFERENCIA DE TRIYIDOTIRONINA,  
TIROXINA TIROTROPINA EN NIÑOS PRETERMINO.  
ESTUDIO PILOTO

**TESIS DE POSGRADO**  
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE  
**P E D I A T R I A   M E D I C A**  
**P R E S E N T A :**  
**DRA. IRMA BUCIO DELGADO**

ASESOR: FERNANDO MENDOZA MORFIN



**IMSS**

MÉXICO D.F.

SEPTIEMBRE 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

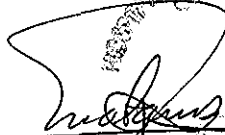
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

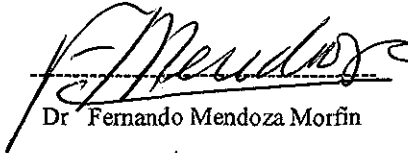
**HOJA DE Vos. Bos.**



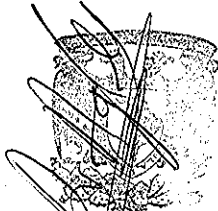
Dr Remigio Antonio Veliz Pintos  
Profesor titular del curso de pediatria



Dr José Luis Matamoros Tapia  
Jefe de Enseñanza e Investigación



Dr Fernando Mendoza Morfin  
Asesor



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

## **DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS**

**A MIS PADRES** ejemplo de perseverancia, comprensión, cariño y apoyo incondicional en cada momento de mi vida

**A MIS HERMANOS** por su amistad, paciencia y alegría dentro de toda mi carrera

**A MIGUEL ANGEL** Compañero, esposo, amigo, colega con quien he recorrido parte de todas mis vivencias, en momentos difíciles y buenos, además de alcanzar los logros más importantes para ambos de manera conjunta

**A MI ASESOR** Dr Fernando Mendoza Morfin por su entusiasmo y disposición en todo momento así como guía principal para este proyecto

## INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2-5
MATERIAL Y METODOS	6-7
RESULTADOS	8
TABLAS	9
FIGURAS	10-13
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFÍA	15-16

## RESUMEN

En el presente estudio de investigación se realizó la detección de las hormonas tiroideas T3, T4 y tirotrópica en 135 recién nacidos prematuros de ambos sexos sin patología del Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 de "La Raza", con el fin de determinar cuáles son los valores de referencia de estas hormonas en este grupo de población ya que las pruebas como son el radio inmuno análisis y el tamizaje a través del papel filtro toman en cuenta como valores normales a las referencias de concentraciones de recién nacidos de término

En los resultados se obtuvo que los valores de T3 y TSH no muestran correlación positiva con las semanas de gestación, en cambio T4 sí mostró correlación positiva con la edad gestacional y digna de tomarse en cuenta como parámetro en alteraciones tiroideas de recién nacidos prematuros

## INTRODUCCION

La normalidad de la función tiroidea en niños prematuros se confirmó bioquímicamente desde la década de los años setenta en que fue posible hacer mediciones veraces de las hormonas tiroideas y de la tirotropina por medio de radioinmunoanálisis (RIA) [1,2] En esos estudios se apreció que los niños pretérmino tienen valores de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) inferiores a los obtenidos en niños de término [1,2] Sin embargo, en forma independiente a lo anterior es posible señalar que esta diferencia es más cuantitativa que cualitativa [2]

La tirotropina (TSH) en los niños pretérmino muestra una elevación durante las primeras 24 horas de vida extrauterina y posteriormente disminuye y se mantiene en valores inferiores a los de los niños de término

Dadas estas características se concluyó que para que los programas de detección de hipotiroidismo congénito en el recién nacido sean congruentes, es conveniente contar con los valores de referencia normales de T3, T4, y TSH, para los recién nacidos pretérmino, en vez de utilizar los de los niños de término y así evitar errores diagnósticos [3]

En refuerzo de lo anterior se sugiere realizar el tamizaje del hipotiroidismo congénito en los prematuros al final de la primer semana de vida extrauterina [4].

En el programa de tamizaje de hipotiroidismo congénito incluyendo a niños prematuros en el área de Nueva Inglaterra en EE UU, llamó la atención que el número de hipotiroideos en este grupo resultó muy elevado, tomando en cuenta los valores bajos de T4, con valores normales de TSH. Lo que contrasta con el patrón característico del hipotiroidismo congénito en el niño de término, quien presenta importante aumento de TSH y disminución de T4 [5]

En un estudio realizado y no publicado en el departamento clínico de endocrinología pediátrica, del entonces Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza" en el año de 1987 se corroboró en recién nacidos de término la elevación fisiológica de la T3 reversa, la T4 y la TSH, con disminución de la T3 por medio de RIA, que había sido informado en otros estudios previos y que representan la respuesta dinámica de la adaptación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, al cambio del claustro materno al medio ambiente y que al cabo de una semana adoptan los valores iguales a los de los adultos

Por otro lado es necesario consignar que la Secretaría de Salud emitió la Norma Oficial Mexicana primero en Septiembre de 1988 como la norma técnica No 321 y posteriormente la NOM-007-SSA 2-1993, capítulo 59, en cumplimiento de la convención sobre los derechos del niño realizada en el Haya en 1991, que obliga a todo el personal de la salud de todas las instituciones públicas sociales y privadas a nivel nacional realizar el tamizaje del hipotiroidismo congénito en todos los recién nacidos Este programa se inicia en Febrero de 1998 en la región "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social

Los métodos de laboratorio que surgieron después del RIA, están basados en los mismos principios de éste y comprende el uso de anticuerpos monoclonales con un alto grado de especificidad y que tienen el mismo objetivo de poder cuantificar cantidades de la índole de la 10 a la menos sexta potencia menores de todas las hormonas en los líquidos circulantes, sin tener que utilizar material radioactivo, que requieren de licencias especiales en todo el mundo y que al eliminarlos permite que dichas determinaciones sean realizadas en cualquier laboratorio clínico, sin tener que utilizar instalaciones especiales lo que los hace más factibles de realizarse y con las mismas características de confiabilidad en cuanto a especificidad y sensibilidad

Por lo tanto en la actualidad la tendencia internacional es ir desplazando el RIA como estándar de oro e irlo sustituyendo en forma paulatina por alguno de los otros métodos que se enunciarán en forma resumida



El marcador del anticuerpo, por ejemplo en el caso de la TSH puede ser el  $^{125}\text{I}$  como en el método radioinmunométrico (IRMA), o con sustancias no radioactivas como el fluoróforo en el método inmunofluorométrico (IFMA) una enzima como en el método inmunoenzimométrico (ELISA) que utiliza la peroxidasa de rábano acoplada al anticuerpo [6], o una molécula quimioluminiscente como en el método inmunoquimiométrico (ICMA) [7]

El método inmunoenzimométrico (IEMA) clasificado en la actualidad como de segunda generación, utiliza dos anticuerpos monoclonales de gran especificidad para los epítopes de TSH. El primer anticuerpo generado en ratones, está conjugado a micropartículas que representan una fase sólida y que se agrega en exceso, para reconocer en forma específica a las subunidad beta de la TSH que extrae selectivamente a casi todas las moléculas de TSH que la muestra sérica. Este complejo de TSH es luego identificado por un segundo anticuerpo policlonal generado en cabras que reconoce a la subunidad alfa de la TSH. El marcador que se utiliza para TSH y la T3 es una molécula de 4 metilumbeliferyl-fosfato, y para la T4 a la fluoresceína como trazadores que se leen en un sistema óptico [8,9]. Esta misma técnica con iguales principios se utiliza para la cuantificación de T3 y T4 [10-15]

Sin embargo, es conveniente señalar que la experiencia internacional concluye por medio de estudios colaborativos, que sin tomar en cuenta los resultados señalados por el fabricante, cada laboratorio debe contar con sus propios valores de referencia [16,17]

La hipotiroxinemia transitoria es común en recién nacidos prematuros y de bajo peso, aparte de la disminución transitoria sérica de T4 y tiroxina libre hay también disminución de la triyodotironina sin embargo la TSH se encuentra normal

El grado de la hipotiroxinemia es relacionado con la edad gestacional y la severidad de la enfermedad neonatal

La disminución de T4 y la TSH normal se observa en el 3 a 5% de neonatos preterminos tamizados, pero estos recién nacidos raramente presentan insuficiencia tiroidea, esta hipotiroxinemia transitoria ha sido atribuida a la inmadurez del eje hipotálamo pituitaria tiroideas

El valor bajo de T4 ha sido asociado a una gran morbilidad y mortalidad [18,21]

La incidencia de hipotiroidismo basada en el diagnóstico clínico, anteriormente era de 1 de cada 5800 recién nacidos a 1 de 6900, posteriormente a través del tamizaje es de 1 en 2900 a 1:3600, lo que nos habla de un aumento de la detección de hipotiroidismo en recién nacidos [18]

En algunos estudios se ha encontrado que en recién nacidos de pretermino con un peso menor de 2500kg se requiere de hasta un tercer tamizaje con papel filtro antes de la confirmación del diagnóstico por venopunción sérica [19]

En el hipotiroidismo primario puede haber un retraso en el aumento de la TSH por lo que debe realizarse una segunda muestra en papel filtro y confirmarse con una muestra sérica. Así mismo en el hipotiroidismo leve primario la TSH se encuentra entre 7 y 25  $\mu\text{U/mL}$ , siendo confirmada por muestra sérica, en comparación el hipotiroidismo hipopituitario tiene una concentración de T4 menor de 96  $\text{nmol/L}$  o 7.5  $\mu\text{g/dL}$  con T4 libre menor de 10.3  $\text{pmol/L}$  o 0.8  $\text{ng/dL}$  con una TSH baja o normal menor de 0.7  $\text{mU/L}$ .

En un estudio realizado de mayo de 1975 a mayo de 1995 fueron tamizados un total de 1,747,905 recién nacidos en E E U U y siguiendo a los recién nacidos con T4 baja y con una concentración normal de TSH fueron detectados 34 recién nacidos con hipotiroidismo primario incluyendo 25 recién nacidos con disminución de TSH o normal (1 de 67226), 9 infantes con hipotiroidismo leve (TSH sérica menor de 25  $\mu\text{U/L}$ ), (1 de 194,212) y 29 recién nacidos con hipotiroidismo hipopituitario (1 de 60,264), también se detectaron en este estudio 434 recién nacidos con globulina transportadora de tiroxina disminuida (1 de cada 4,027). Lo que refleja que existen diferentes trastornos que pueden ser detectados por prueba de tamizaje y estudios especiales que deben ser tomados en cuenta para llegar al diagnóstico de hipotiroidismo congénito [20]

En algunos estudios realizados se aconseja que la muestra tomada en las siguientes 24 a 48 hrs después del nacimiento nos puede dar falsas positivas, sobre todo de TSH elevada e incluso en otros estudios se ha documentado que en la primera semana posnatal se encuentra una disminución de la T4, T4 libre y T3 libre con un ligero aumento en la concentración de T3 y TSH, este es el motivo por lo que es necesario tomar en este grupo de pacientes pretermino la muestra al séptimo día [21,22]

Algunos autores han observado que el incremento de la concentración de T4 libre va en relación con la edad gestacional estos estudios difieren significativamente [23]

## MATERIAL Y METODOS

Para llevar a cabo el presente proyecto de investigación se procedió, una vez aprobado el mismo por el Comité de Investigación del Hospital "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza", a solicitar el consentimiento informado de uno o ambos de los padres de cada uno de los niños que se incluyeron, por intermedio de la Dra. Luisa Sánchez García (Jefa del servicio de prematuros del Hospital de Ginecoobstetricia No 3 del Centro Médico Nacional "La Raza",

El universo de trabajo fueron un total de 135 niños prematuros de ambos sexos 64 del sexo masculino y 71 del sexo femenino

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó bajo la siguiente fórmula:

$N = Z^2 V / (D)^2$  en donde:

V = varianza = (desviación estándar)<sup>2</sup> (DE)

D = intervalo de confianza

Z = nivel de significación con  $p < 0.05$

Cada prematuro presentó las siguientes condiciones clínicas: peso al nacer de 1000 a 2500 gr con edad gestacional de 30 a 36 semanas de gestación, estos datos recopilados a través de historia clínica así como exploración física con el método de Capurro [17]. Asimismo cada pretermino se encontraba libre de patología al momento de la toma de muestra que fue al cumplir la primera semana de vida.

Con adecuada tolerancia a la vía oral y vigilados únicamente para crecimiento y desarrollo, sin canalizaciones u otro procedimiento invasivo en los bebés, algunos al medio ambiente y otros en incubadora por el peso que presentaban únicamente en espera de tolerancia al medio externo.

Dicha muestra fue tomada después del consentimiento informado de los padres, exactamente al séptimo día de vida extrauterina, como lo muestra la literatura revisada ya que en las primeras 24 a 48 hrs después del nacimiento nos puede dar falsas positivas, por lo que diversos estudios concuerdan que lo ideal es al cumplir una semana de vida cada bebé [20].

La muestra fue tomada de vena periférica consistente en 2 0mL de sangre, llevándose a cabo inicialmente la asepsia de la región y posteriormente con una aguja de número 20 x 32mm se puncionó la región ideal para la colección de la muestra. Cada muestra fue bien identificada con el nombre correspondiente a cada niño y la cédula del mismo Sellado cada tubo con parafilm a temperatura ambiente y posteriormente llevado al laboratorio del quinto piso del Hospital General "Dr Gaudencio González Garza" donde se centrifugaron las muestras y el sobrenadante se mantuvo a -20° centígrados hasta cuando se procesaron para la cuantificación de T3, T4 y TSH Para lograr los valores de referencia de cada hormona estudiada a través del método inmunofluorométrico, el cual utiliza dos anticuerpos monoclonales de gran especificidad para los epítopes de TSH El coeficiente de variación (CV) intraensayo del equipo IFMA IMX para TSH fue de 12 82, 4 33, 3 42 y 4 53% a concentraciones de 0 02, 0 25, 6 10 y 29 0  $\mu$ UI/mL para T3 fue de 8 0, 4 9 y 3 6% a concentraciones de 0 64, 1 38 y 3 56 ng/dL respectivamente y para T4 fue de 6 36, 3 64 y 3 45% a concentraciones de 3 9, 7 45 y 13 96  $\mu$ g/dL respectivamente. El CV interensayo para el equipo IFMA para TSH a las concentraciones ya señaladas fue de 8 92, 4 36, 3 25 y 8 80% respectivamente, a las concentraciones también ya señaladas para T3 fue de 7 9, 5 8 y 5 1% respectivamente y de igual forma para las concentraciones indicadas anteriormente para T4 fue de 4 52, 2 15 y 1 93% respectivamente

La evaluación estadística se realizó mediante el programa SPSS (Chicago), para las medidas de tendencia central y con la prueba de concordancia "w" de Kendall para los valores obtenidos de T3, T4 y TSH con ambos métodos. El riesgo  $\alpha$  se estableció al 5%

## RESULTADOS

De los 135 casos incluidos en este estudio 71 (52.6 %) fueron femeninos y 64 (47.4%) del sexo masculino. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  desviación estandar (DS).

En este grupo se encontró en relación a las semanas de edad gestacional (SEG) una media de  $34.34 \pm 1.52$  de desviación estandar de SEG, con un mínimo de 30 y un máximo de 36 SEG.

La talla en este grupo fue de  $40.44 \pm 3.51$  en centímetros de media y desviación estandar al nacimiento con una mínima de 30 y una máxima de 48 cm.

El peso a la toma de la muestra fue de  $1835.22 \pm 368.46$  gr con un mínimo de 1050gr y un máximo de 2475gr.

Tomando en cuenta que la comparación de las determinaciones de T3, T4 y TSH no mostraron diferencias significativas en sexos, en lo sucesivo los valores que se consignan en la Tabla 1 corresponden al grupo total de casos incluidos.

Al correlacionar la SEG en semanas con la talla al nacimiento y el peso a la toma de la muestra se encontró una correlación positiva que se muestra en la Figura 1 con una  $R=0.52$  y  $p<0.0001$  entre las SEG y la talla.

En la Figura 2 se muestra la correlación también positiva con una  $R=0.45$  y una  $p<0.0001$  entre las SEG y el peso en el día de la toma de la muestra.

Por otro lado en la Figura 3 se consigna la correlación positiva encontrada en el grupo entre el peso al nacimiento con la talla con una  $R=0.51$  y  $p<0.0001$  confirmando lo descrito en la literatura que entre menor peso existe menor talla y por el contrario con mayor peso existe mayor talla.

Al correlacionar las SEG con los resultados obtenidos de las hormonas estudiadas solo encontramos correlación positiva con la T4 con una  $R=0.10$  y una  $p<0.0001$  que se muestra en la Figura 4.

**TABLA 1**

	T3 ng/dL	T4ug/dL	TSH $\mu$ U/mL
No de casos*	132	121	135
Media	75	10.46	2.59
DE $\pm$	25	2.71	1.55
Mínimo	26	4.93	0.02
Máximo	167	16.55	7.72

\*La diferencia en el número de casos referidos se debe a que para algunos de ellos la muestra sanguínea obtenida no fue suficiente

Figura 1

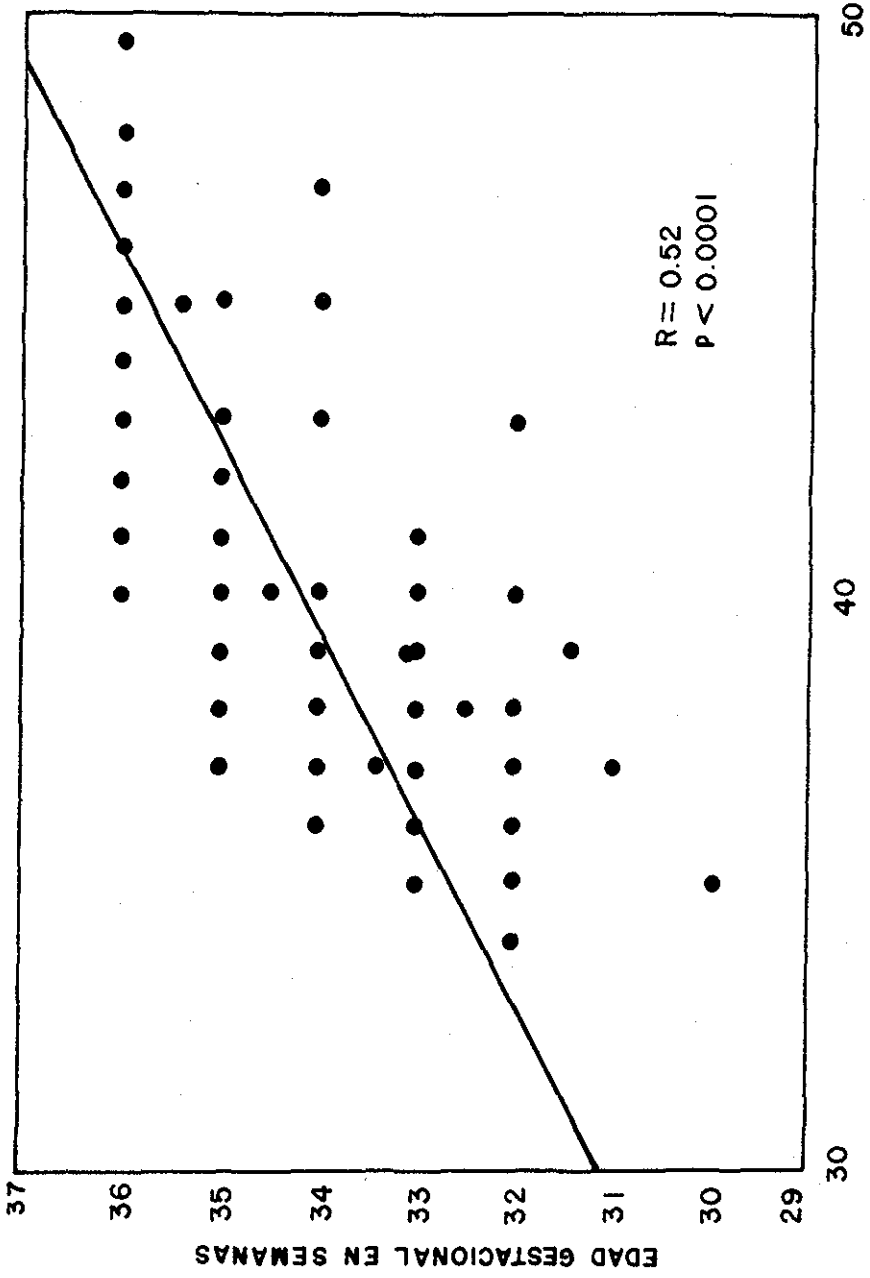


Figura 2

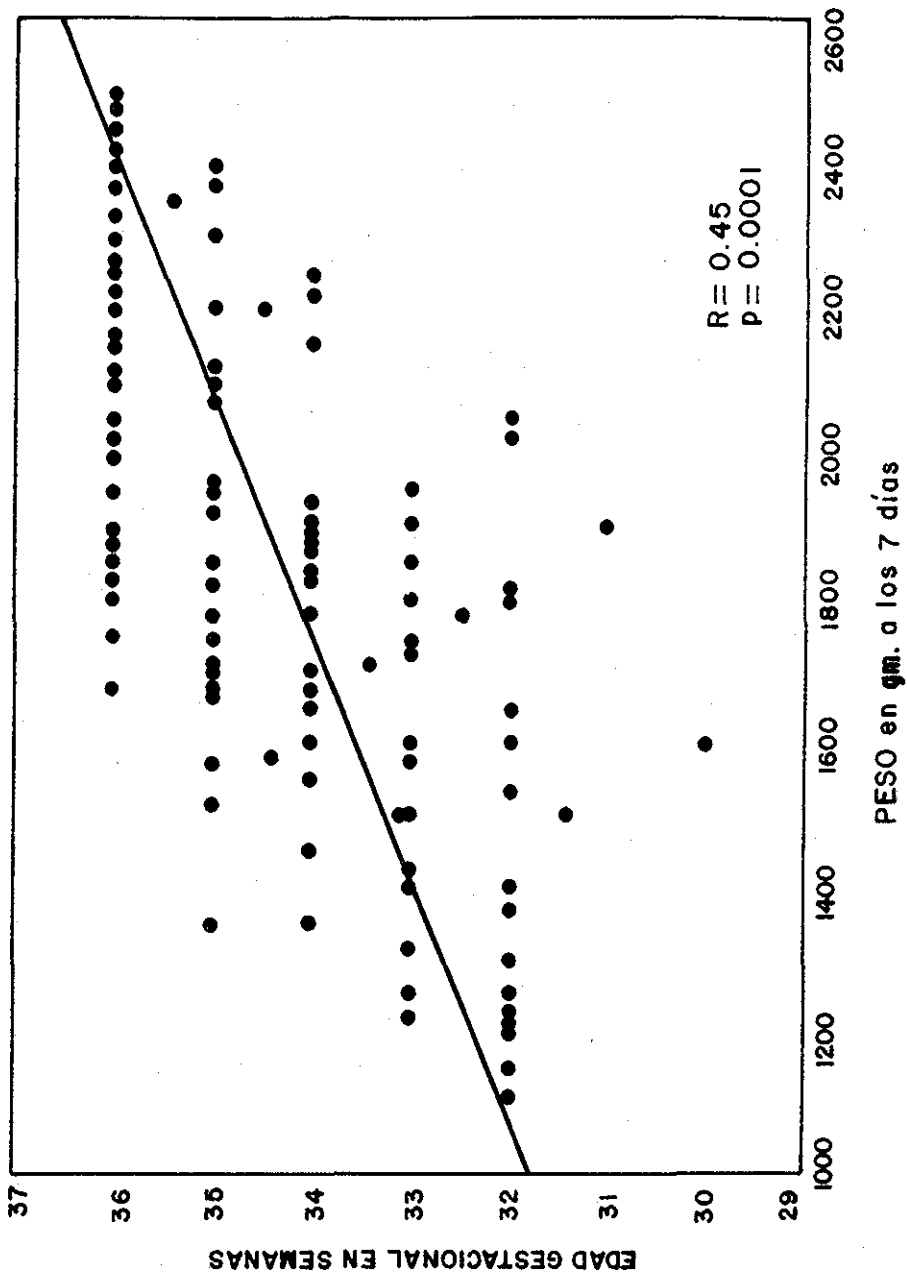




Figura 3

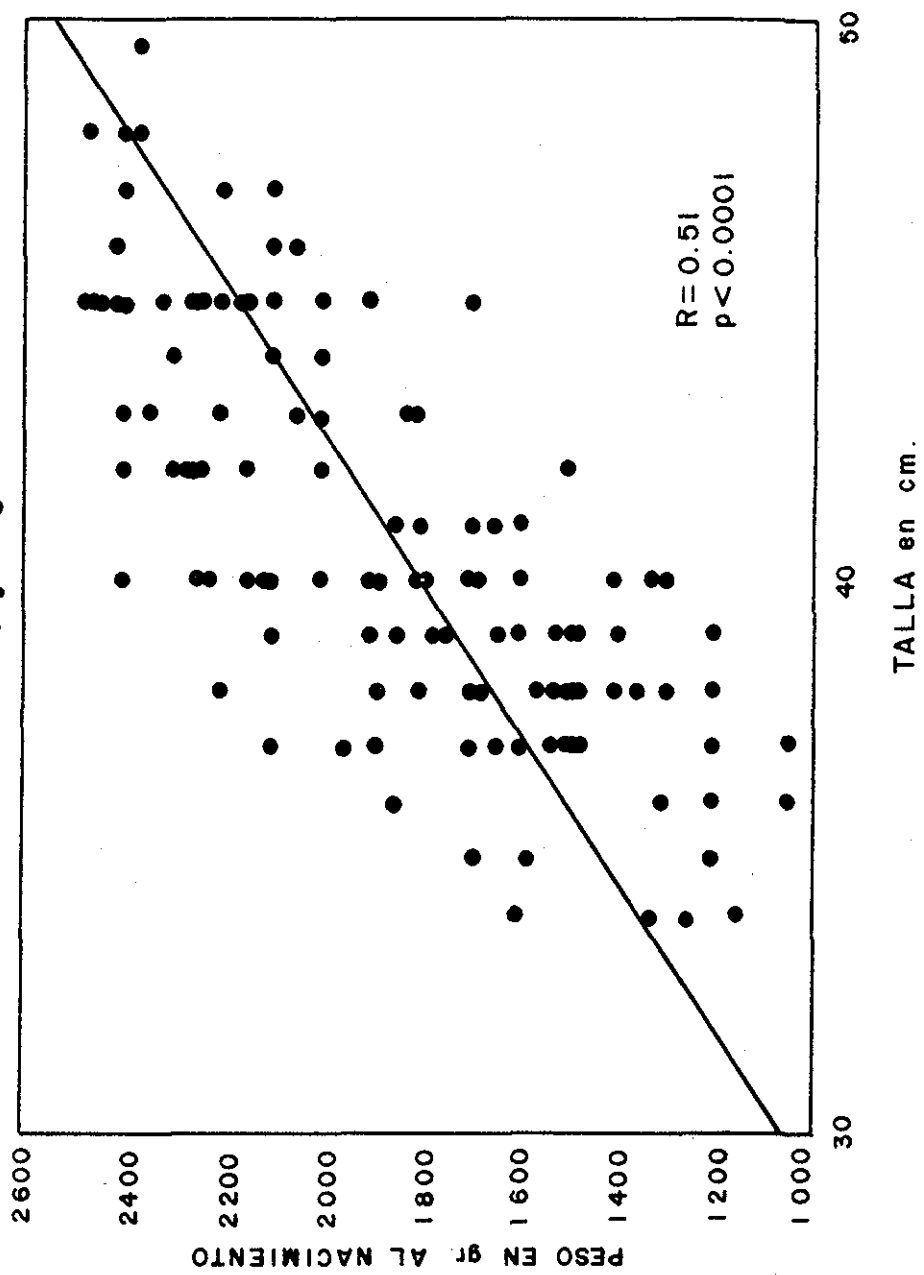
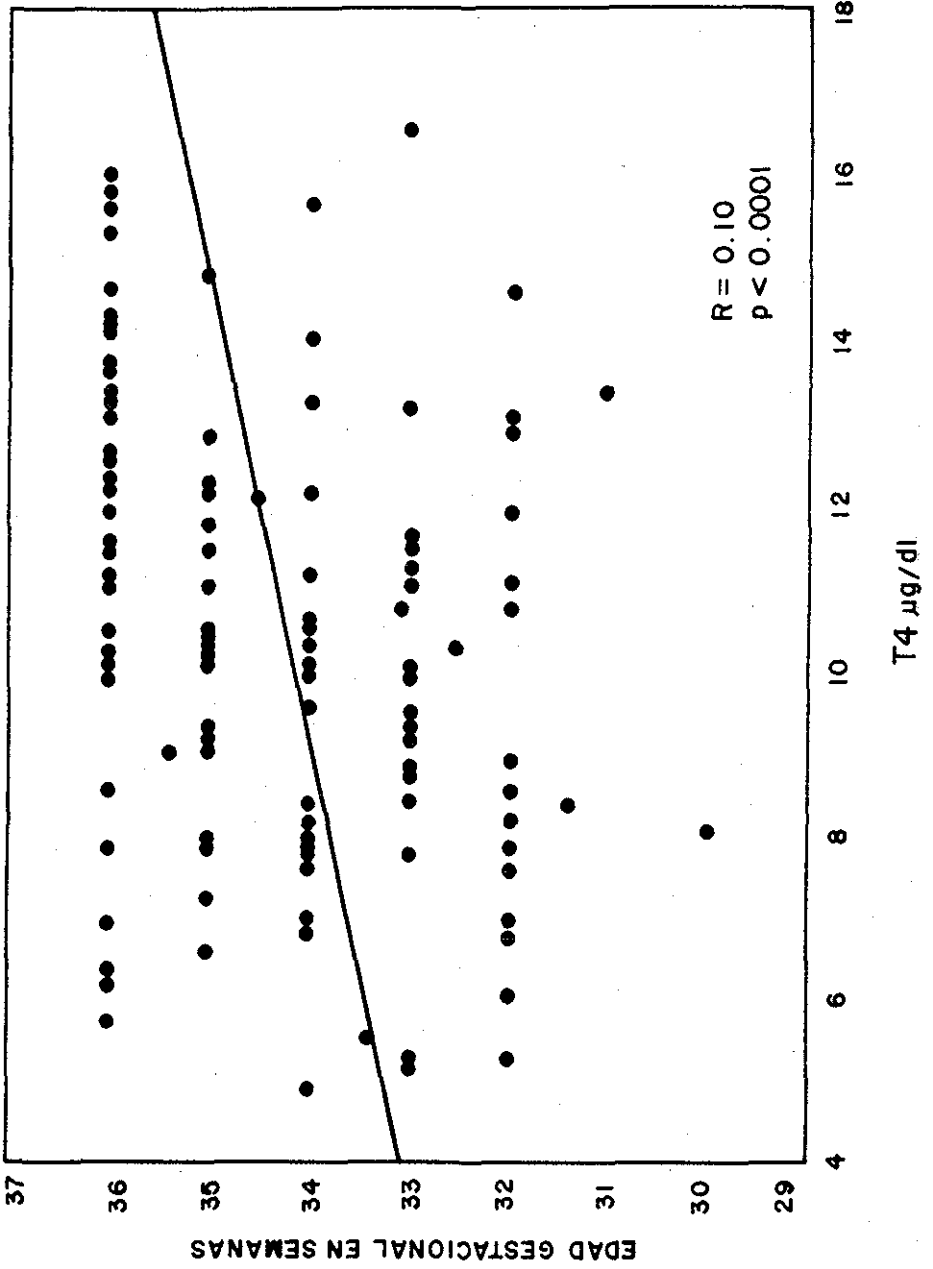


Figura 4



## CONCLUSIONES

Con el trabajo que se ha descrito, se cuenta con resultados de los valores de referencia para T3, T4 y TSH en la población de niños prematuros incluidos, esto permitirá utilizarlos para la ratificación o rectificación de los valores que se obtengan en las pruebas confirmatorias de niños prematuros tamizados en el programa para descartar el hipotiroidismo congénito

Cabe mencionar que no encontramos diferencias significativas en los niveles de T3 y TSH al correlacionarlas con las semanas de edad gestacional, sexo y peso de los recién nacidos pretermino, en cambio sí hubo una correlación positiva entre las semanas de edad gestacional y T4 coincidiendo con lo reportado en la literatura mundial [23]

Otro dato importante que obtuvimos en el presente estudio de investigación y pese a su comprobación en diferentes trabajos reportados por la literatura fue la correlación que hubo entre el peso, la talla y las semanas de edad gestacional, en los recién nacidos prematuros del estudio ya que a mayor edad gestacional mayor peso y talla

## REFERENCIAS

- 1 - Cuestas RA Thyroid function in healthy premature infants *J pediatr* 1978; 92: 963-67
- 2 - Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, et al Thyroid function in the preterm infant : A longitudinal assessment *J Pediatric* 1978; 92: 968-73
- 3 -Uhrmann S, Marcks MH, Maisels MJ, et al Frecuency of transient hypothyroxinemia in low birth weigjt infants *Arch Dis Child* 1981, 56: 214-17
- 4 -Franck JE, Faix JE, Hermos RJ,et al Thyroid function in very low birth weight infants: Effects on neonatal hypothyroidism screening *J Pediatr* 1996; 128: 548-54
- 5 - Mitchell ML, Walraven C, Rojam DA, Mcintosc KFM, Hermos RJ Screening very low birth weigth infants for congenital hypothyroidism *Lancet* 1994; 343:60-1
- 6 - Spencer C, Eigen A, Shen D, et al Specificity of sensitivy assay of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients *Clin Chem* 1987, 33: 1391-96
- 7 -Spencer CA, Laigh-Rosenfeld AO, Guttler RB, et al Thyrotropin secretion in thyrotoxic and thyroxine-treated patients: Assessment by a sensitive immunoenzymometricassay *J Clin Endocriol Metab* 1986; 63: 349-55
- 8 -Ross DS, Ardisson LJ, Meskell MJ Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism ussing a new chemiluminescent assay *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69 684-88
- 9 -Spencer CA, Schwarzbein D, Guttler RB, LoPresti JS, Nicoloff JT Thyrotropin (TSH)-Releasing jormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 494-8
- 10 -Rubenstein KE, Schneider RS, Ullman EF Homogeneous enzyme immunoassay: A new immunochemical technique *Biochem Biophys Res Comm* 1972; 47: 846
- 11 -Galen RS,Forman D The enyme immunoassay of serum thyroxine with the (Autochemist) multichannel analyzer *Clin Chem* 1977; 23: 119-21
- 12 -Kaptein WM, Mac Intyre SS, Weiner JM, Spencer CA, Nicoloff JT Free thyroxine estimates in non thyroidal illness: comparison of eight methods *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1073-7
- 13 -Hofler JG,Meyer J, Shipchandler M, Vaughan K. A fluoescense polarization immunoassay for quantitating serum thyroxine (abstract) *Clin Chem* 1983; 29: 1185

- 14 -Huchzermeier RF, Abano D, Fina J, Flentge C. A fluorescence polarization assay for unsaturated Thyroxine binding sites (abstract) *Clin Chem* 1983;29: 1185.
- 15 -Wilke TJ. Estimation of free thyroid hormone concentration in the clinical laboratory. *Clin Chem* 1986; 32: 583-92
- 16 -Spencer CA, Takeuchi M, Kasarosyan M, et al. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentration of TSH. *Clin Chem* 1995;41: 367-74
- 17 -Capurro H, Konichesky S, Fonseca D, Caldeyro-Garcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93: L20-22
- 18 -Van A, Kok J, Dekker F, Ender E, Vijlder J. Thyroxine administration to infants of less than 30 weeks gestational age decreases plasma tri-iodothyronine concentrations. *Europ J Endocrinol* 1998; 139: 508-515
- 19 -Wu L, Sazali B, Adeeb N, Khalid B. Congenital hypothyroid screening using cord blood TSH. *Singapore Med J*;1999; 40(01)INTERNET
- 20 -Hunter M, Mandel S, Sesser D, Miyabira R, Rien L. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations. Results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening program. *J Pediatr* 1998; 132: 70-74
- 21 -Section on Endocrinology and committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines (RE9316). *Pediatrics* 1993; 91:1203-1209
- 22 -Van A, Kok J, Dekker F, Vijlder J. Thyroid function in very preterm infants: Influences of gestational age and disease. *Pediatric Research* 1997; 42:604-609
- 23 -Adams L, Emery J, Clarck S, Cartton E, Nelson J. Reference ranges for newer thyroid function test in premature infants. *The Journal of Pediatrics* 1995; 126: 122-127